οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 30
Τεύχος 1
Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2023

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Παναγιώτης Αναγνωστής

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Αικατερίνη Μπαβέλου
Αικατερίνη Τσατσαράγκου

ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης
Φωτεινή Παπαδοπούλου-Γκάσταρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Αναστασιλάκης
Μαρία Γιαβροπούλου
Χρήστος Γιαννακόπουλος
Απόστολος Καραντάνας
Ευαγγελία Κασκάνη
Ευαγγελία Καταξάκη
Χρήστος Κοσμίδης
Γεώργιος Λυρίτης
Πολυζώης Μάκρας
Ηλίας Παναγιωτόπουλος
Στέργιος Πολύζος
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής
Γεώργιος Τροβάς
Ευστάθιος Χρονόπουλος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR
Panagiotis Anagnostis

ASSISTANT EDITORS
Catherine Bavelou
Aikaterini Tsatsaragkou

PAST EDITORS-IN-CHIEF
George Lyritis
Fotini Papadopoulou-Gastari

SCIENTIFIC COMMITTEE

Athanasios Anastasilakis
Maria Giavropoulou
Christos Yiannakopoulos
Apostolos Karantanas
Evagelia Kaskani
Evagelia Kataxaki
Christos Kosmidis
Georgios Lyritis
Polizois Makras
Elias Panagiotopoulos
Stergios Polyzos
Konstantinos Stathopoulos
Themistocles Temekonidis
Symeon Tournis
Georgios Trovas
Efstathios Chronopoulos

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2023-2024

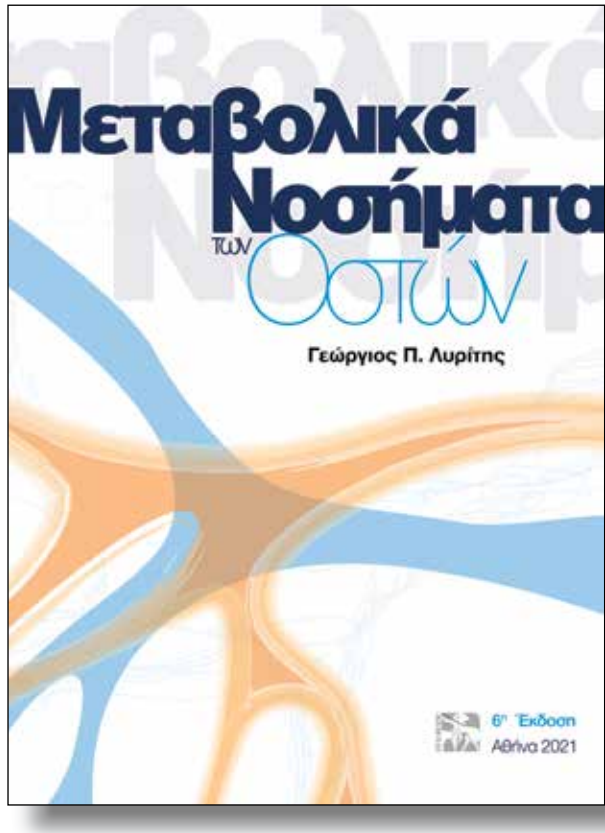
Προεδρος
Θεμιστοκλής Ι. Τεμεκονίδης

Αντιπροεδρος
Συμεών Τουρνής

Γενικος Γραμματεας
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ταμιας
Ανδρέας Μαυρογένης

Μελη
Φοίβη-Αντιγόνη Ελευθεριάδου
Αικατερίνη Κατσαλήρα
Μιχαήλ Αιμ. Ποτούπνης



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 30, Τεύχος 1, Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2023

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Κατάγματα ευθραυστότητας σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση
Ε. Μητσιοκάπα και συν. 4

Η θρομβοελαστογραφία στην ορθοπαιδική
Α. Φωτεινού και συν. 12

Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων
Αικ. Μπαβέλου και συν. 21

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση;
Εγκατεστημένη οστεοπόρωση σε νέο άνδρα
Σ. Τουρνής και συν. 34

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 38

REVIEWS

Fragility fractures in children with cerebral palsy
E. Mitsiokapa et al. 4

Thromboelastography in orthopaedics
A. Fotinou et al. 12

What's new in the management of metastatic bone disease
C. Bavelou et al. 21

QUIZ

What is the diagnosis?
Established osteoporosis in a young man
S. Tournis et al. 34

Instructions to authors 38

Ποια η διάγνωση; Εγκατεστημένη οστεοπόρωση σε νέο άνδρα

Σ. ΤΟΥΡΝΗΣ[1], A. CONSTANTINI[2], I. ΧΑΤΖΗΚΟΜΝΗΝΟΣ[3], Κ. ΜΑΚΡΗΣ[4], O. MAKITTIE[2], Ε. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ[1]

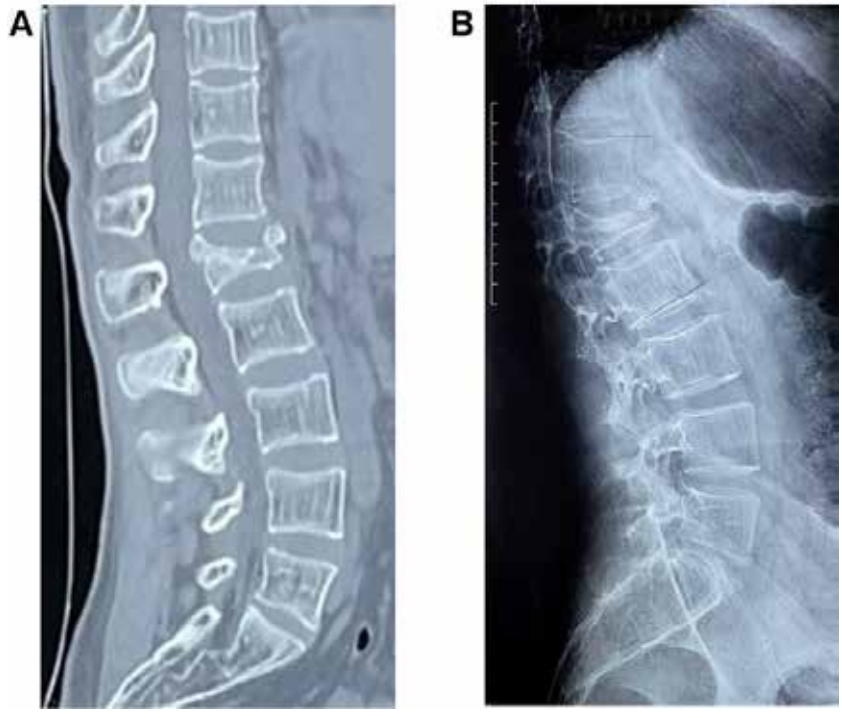
[1]Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος ΕΚΠΑ «Θ. Γαροφαλλίδης», Νοσοκομείο ΚΑΤ
[2]Department of Molecular Medicine and Surgery and Center for Molecular Medicine Karolinska Institutet Stockholm, Sweden
[3]Κλινική Σπονδυλικής Στήλης, Νοσοκομείο ΚΑΤ
[4]Βιοχημικό Τμήμα, Νοσοκομείο ΚΑΤ

What is the diagnosis? Established osteoporosis in a young man

S. TOURNIS[1], A. CONSTANTINI[2], I. CHATZIKOMNINOS[3], K. MAKRIS[4], O. MAKITTIE[2], E. CHRONOPOULOS[1]

[1]Laboratory for the Research of Musculoskeletal Diseases, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, KAT Hospital, Athens, Greece
[2]Department of Molecular Medicine and Surgery and Center for Molecular Medicine Karolinska Institutet Stockholm, Sweden
[3]Department of Scoliosis and Spinal Column, KAT Hospital, Athens, Greece
[4]Clinical Biochemistry Department, KAT Hospital, Athens, Greece

(συνέχεια στη σελίδα 34)



Κατάγματα ευθραυστότητας σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση

Ε. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[1], Μ. ΣΠΑΝΟΥ[2], Δ. ΠΑΣΠΑΡΑΚΗΣ[3]

[1]Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν.Ν.Θ. Αθηνών «Η Σωτηρία»

[2]Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

[3]Παιδοορθοπαιδική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών, Αμαρουσίου

Περίληψη

Τα παιδιά με μέτρια και σοβαρή μορφή εγκεφαλικής παράλυσης (ΕΠ) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων χαμηλής βίας. Τα κατάγματα εντοπίζονται κυρίως στα κάτω άκρα και συνδυάζονται με χαμηλή οστική πυκνότητα. Παράγοντες κινδύνου πρόκλησης καταγμάτων αποτελούν η αδυναμία βάδισης, η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η παρουσία συγκάμψεων, η παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά από χειρουργική επέμβαση, η μη ισορροπημένη διατροφή και η δυσφαγία. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή του παθοφυσιολογικού μηχανισμού και των θεραπευτικών παρεμβάσεων πρόληψης των καταγμάτων σε μη περιπατητικά παιδιά με εγκεφαλική παράλυση.

Λέξεις κλειδιά: Εγκεφαλική Παράλυση, Κατάγματα, Οστεοπόρωση

Fragility fractures in children with cerebral palsy

E. MITSIOKAPA[1], M. SPANOU[2], D. PASPARAKIS[3]

[1]Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Thoracic Diseases General Hospital "Sotiria"

[2]Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine

[3]Pediatric Orthopedics Clinic, Athens Medical Center, Marousi Clinic

Summary

Children with moderate to severe cerebral palsy are at increased risk of sustaining fractures following minimal trauma. Such fractures predominantly occur in lower limb bones and are associated with low bone mineral density. Risk factors for fractures in this group include nonambulatory status, anticonvulsant use, presence of joint contractures, immobilization after surgery, poor nutrition and dysphagia. The aim of this review is to describe the pathogenesis, the preventive interventions and treatments of fractures in nonambulant children with cerebral palsy.

Keywords: Cerebral palsy, Fracture, Osteoporosis

Εισαγωγή

Ο όρος εγκεφαλική παράλυση (ΕΠ) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα μόνιμων διαταραχών ανάπτυξης της στάσης και της κίνησης, οι οποίες προκαλούν περιορισμό της δραστηριότητας και οφείλονται σε μη προϊούσες διαταραχές του αναπτυσσόμενου νεογνικού και βρεφικού εγκεφάλου [1]. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία αναπηρίας στα παιδιά, με επιπολασμό μεταξύ 2.0–3.5 περιπτώσεων ανά 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών [2]. Η συχνότερη μορφή ΕΠ είναι η σπαστική, η οποία μπορεί, βάσει της τοπογραφικής κατανομής της προσβολής, να εμφανισθεί με την εικόνα τετραπληγίας, διπληγίας ή ημιπληγίας. Λιγότερο συχνές μορφές ΕΠ είναι η δυσκινητική, η αταξική, η υποτονική και η μικτή μορφή. Οι κινητικές διαταραχές

της ΕΠ συχνά συνοδεύονται και από άλλες μορφές αναπηρίας, οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως διαταραχές αίσθησης, αντίληψης, νόησης, επικοινωνίας και συμπεριφοράς, από επιληψία και από δευτερογενή μυοσκελετικά προβλήματα όπως συγκάμψεις, σκολίωση και εξάρθρημα του ισχίου.

Κατάγματα

Παιδιά και έφηβοι με ΕΠ μπορεί να υποστούν κάταγμα χαμηλή βίας, ακόμη και κατά τη διάρκεια εκτέλεσης απλών και καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως η ένδυση και οι μεταφορές [3,4]. Τα κατάγματα παρατηρούνται συχνότερα σε μη περιπατητικά παιδιά με σοβαρή μορφή ΕΠ, με αποτέλεσμα την περαιτέρω επιβάρυνση της λειτουργικότητας, λόγω της ακινητοποίησης ή και της παρατεταμένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, νοσηλείας [5]. Η αιτία του κατάγματος, σε ποσοστό άνω του 50% δεν είναι ξεκάθαρη, με αποτέλεσμα συχνά να χρησιμοποιείται ο όρος *αυτόματο κάταγμα* [7]. Σε αρκετές περιπτώσεις η διάγνωση του κατάγματος καθυστερεί, ενώ η απουσία ενός ξεκάθαρού ιατρικού ιστορικού της κάκωσης, οι δυσκολίες στην επικοινωνία και η καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας συχνά εγείρουν την υποψία κακοποίησης [4,6,7].

Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφορικά με τον επιπολασμό των καταγμάτων ευθραυστότητας στα παιδιά με ΕΠ είναι λίγες. Γενικότερα, ο επιπολασμός σε αυτή την ομάδα πληθυσμού κυμαίνεται από 6 έως 12% [6,8]. Όσον αφορά στην επίπτωση των καταγμάτων στα παιδιά με μέτρια έως σοβαρή μορφή ΕΠ (GMFCS III-V), κυμαίνεται έως 4% ετησίως [9].

Η συχνότερη θέση εντόπισης των καταγμάτων σε παιδιά και εφήβους με ΕΠ είναι τα κάτω άκρα [6], με το 74% να εντοπίζονται στη διάφυση και στην υπερκοδύλια περιοχή του μηριαίου οστού (Εικόνα 1) [10].

Γενικότερα τα παιδιά με ΕΠ είναι επιρρεπή σε κατάγματα ευθραυστότητας, κυρίως των κάτω άκρων, ενώ περίπου το 10% εξ αυτών θα εμφανίσει επιπλοκές όπως επανακάταγμα, ψευδάρθρωση (nonunion), πώρωση σε πλημμελή θέση (malunion), αλλά και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, όπως η πνευμονία [6].

Παράγοντες κινδύνου για κατάγματα

Η ανάπτυξη των οστών έχει γενετικό υπόβαθρο το οποίο τροποποιείται από μηχανικούς, διατροφικούς και ενδοκρινικούς παράγοντες [11]. Μετά τη γέννηση, η ανάπτυξη των οστών προάγεται από μηχανικές φορτίσεις και κυρίως μέσω της μυϊκής σύσπασης [11]. Ο σκελετός ενός τυπικά αναπτυσσόμενου παιδιού προσαρμόζεται συνεχώς στις μηχανικές φορτίσεις που προέρχονται από την αύξηση της μυϊκής

Εικ. 1. Υπερκονδύλιο κάταγμα μηριαίου σε παιδί με σπαστική τετραπληγία λόγω ΕΠ. Το κάταγμα προκλήθηκε κατά τη φάση μεταφοράς του παιδιού στο αμαξίδιο.

Εικ. 2. Πλήρης πώρωση 5 έτη μετά.

δύναμης και μάζας, μέσω της αύξησης της οστικής πυκνότητας και της αλλαγής της γεωμετρίας των οστών [12]. Αντίθετα, στα μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ η δυσλειτουργία των μυών οδηγεί σε αδυναμία συμμετοχής τους σε δραστηριότητες φόρτισης των οστών, με αποτέλεσμα μείωση του πλάτους του περιοστέου. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στη δημιουργία λεπτότερων οστών, με συνακόλουθη αύξηση του κινδύνου κατάγματος.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας παιδιών με ΕΠ με τη μέθοδο της διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA), της περιφερικής αξονικής ποσοτικής τομογραφίας (pQCT), και της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (QCT) προσέφερε αρκετές πληροφορίες ως προς την παθογένεια και την ευθραυστότητα των οστών. Σε μία προοπτική διαμήκη μελέτη 69 ατόμων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ΕΠ (ηλικίας 2-17.7 ετών και GMFC III έως V), ο Henderson και οι συν. παρατήρησαν ότι με τη μέθοδο DXA, το Z-score στο περιφερικό άκρο του μηριαίου οστού μειώνεται ανεξάρτητα από την αύξηση της οστικής πυκνότητας [13]. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αύξηση της οστικής πυκνότητας στα παιδιά με ΕΠ ήταν μικρότερη σε σχέση με εκείνη των παιδιών τυπικής ανάπτυξης. Σε μελέτη με τη χρήση της περιφερικής αξονικής ποσοτικής τομογραφίας (pQCT) παρατηρήθηκε μείωση του οστικού φλοιού στο περιφερικό άκρο της κνήμης, της περιοστικής και ενδοοστικής περιμέτρου, λέπτυνση του οστού και μείωση του δείκτη οστικής αντοχής-καταπόνησης (polar strength-strain index) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [14]. Σε άλλη μελέτη με τη χρήση της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (QCT) οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η εγκάρσια διατομή της μεσότητας της κνήμης, ήταν σημαντικά μικρότερη στα παιδιά με ΕΠ με επίπεδο λειτουργικότητας GMFCS III και IV, σε σχέση με τα παιδιά επιπέδου GMFCS I και II [15]. Αξιολογώντας συνολικά τα ανωτέρω ευρήματα φαίνεται ότι η αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, όπως του μηριαίου, στα παιδιά με ΕΠ οφείλεται στο χαμηλό ρυθμό οστικής ανάπτυξης, στη μικρότερη διάμετρο του περιοστέου και στη λέπτυνση του οστικού φλοιού. Πέραν της αδυναμίας βάδισης, η χαμηλή οστική πυκνότητα στα παιδιά με ΕΠ συνδέεται με τη χρήση αντιεπιληπτικής αγωγής, την υποθρεψία, τη σίτιση μέσω γαστροστομίας και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D [3,5]. Το προηγούμενο ιστορικό καταγμάτων επίσης αποτελεί προγνωστικό δείκτη πρόκλησης επικείμενων καταγμάτων, πιθανότατα λόγω της περαιτέρω απώλειας της οστικής πυκνότητας που οφείλεται στην αναγκαστική ακινητοποίηση του πάσχοντος σκέλους [5,9]. Η ακινητοποίηση του ισχίου με γύψινο νάρθηκα μετεγχειρητικά επίσης συνδέθηκε με αύξηση του κινδύνου κατάγματος [16,17]. Η ύπαρξη μυϊκών συγκάμψεων και το εξάρθρημα του ισχίου αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο κατάγματος [10]. Γενικότερα, η ύπαρξη παραγόντων οι οποίοι περιορίζουν τη λειτουργικότητα των άκρων, όπως το ιστορικό προηγηθέντων καταγμάτων και η ακινητοποίηση μετά το κάταγμα, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος σε παιδιά με ΕΠ.

Διερεύνηση της οστικής πυκνότητας

Στους αναπτυσσόμενους σκελετούς η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας απαιτεί αξιολόγηση παραμέτρων όπως του φύλου και της φυλής, της ηλικίας, του μεγέθους του σώματος και του σταδίου ενήβωσης. Διαταραχές του βάρους, του ύψους ή της εφηβείας επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο την ανάπτυξη των οστών και ίσως να επιδρούν διαφορετικά στα διάφορα τμήματα του σκελετού. Επιπλέον η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA υποεκτιμά τα μικρά σε μέγεθος οστά και υπερεκτιμά τα μεγαλύτερα, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν στην αξιολόγηση των παιδιών και των εφήβων.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), η χρήση του T-score δεν ενδείκνυται σε άτομα που δεν έχουν φτάσει στην κορυφαία οστική πυκνότητα. Στις περιπτώσεις αυτές γίνεται σύγκριση με το Z-score το οποίο εκφράζει πόσες σταθερές αποκλίσεις (SD) απέχει η μετρηθείσα τιμή από τις αντίστοιχες τιμές φυσιολογικών ατόμων ιδίου φύλου και ηλικίας [18]. Στα παιδιά το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «*μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία*» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «*κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία*» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2.

Στα παιδιά με σοβαρή μορφή ΕΠ η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DXA στην περιοχή του ισχίου ή της ΣΣ, ενέχει προκλήσεις κυρίως λόγω της συνύπαρξης σε αρκετές περιπτώσεις μυϊκών συγκάμψεων, δυσπλασίας του ισχίου, σκολίωσης ή ύπαρξης υλικών οστεοσύνθεσης, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται τόσο η ασφαλής όσο και η κατάλληλη τοποθέτηση του παιδιού. Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση «*κατώτερου του αναμενόμενου για την ηλικία*» Z-score στα παιδιά με ΕΠ είναι οι διατα-

ραχές της βάδισης, η δυσφαγία, το κλινικά σημαντικό ιστορικό καταγμάτων, η χρήση αντιεπιληπτικής αγωγής και ο μειωμένος λιπώδης ιστός [6,8,10].

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η συχνότερη θέση εντόπισης καταγμάτων σε μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ είναι το μηριαίο οστό και σχετίζεται με χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας [5]. Σε μία εγκάρσια μελέτη αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της οστικής πυκνότητας του ισχίου με βάση το Z-score και του ιστορικού κατάγματος, σε 619 παιδιά ηλικίας 6-18 ετών με μυϊκή δυστροφία (n=112) και σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή μορφή ΕΠ (n=507) [19]. Η συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού κατάγματος και της τιμής του Z-score, καθώς στο 35-42% των παιδιών με Z-score μικρότερο του -5 υπήρχε τουλάχιστον ένα κάταγμα στο ιστορικό τους, ενώ σε τιμές Z-score μεγαλύτερες από -1 ιστορικό κατάγματος υπήρχε στο 13-15% των παιδιών. Για κάθε μείωση του Z-score κατά 1.0 μονάδα αυξήθηκε ο κίνδυνος κατάγματος από 6% έως και 15% [19].

Σε άλλη μελέτη, όπου διενεργήθηκε συστηματικός απεικονιστικός έλεγχος σε 59 παιδιά με διάφορες μορφές κινητικής αναπηρίας, παρατηρήθηκαν συμπιεστικά σπονδυλικά κατάγματα στο 25% των παιδιών [20]. Στη συγκεκριμένη μελέτη υπήρχε ιστορικό κατάγματος του περιφερικού σκελετού μετά από ήσσονος σημασίας τραύμα στο 17% των παιδιών. Η χαμηλή οστική πυκνότητα σύμφωνα με το Z-score και η γ-υπερασβεστιουρία ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου πρόκλησης καταγμάτων κατά 5 και 7 φορές αντίστοιχα.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η χαμηλή οστική πυκνότητα στα μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της *Παγκόσμιας Εταιρείας Οστικής Πυκνομετρίας* του 2013, η διερεύνηση της οστικής πυκνότητας στα παιδιά με ΕΠ θα πρέπει να γίνεται στην περιοχή του ισχίου, καθώς αποτελεί τη συχνότερη περιοχή πρόκλησης καταγμάτων [21].

Παρεμβάσεις αποκατάστασης

Στη διεθνή βιβλιογραφία ο αριθμός των μελετών που αφορούν σε παρεμβάσεις αποκατάστασης και βελτίωσης της οστικής πυκνότητας σε παιδιά και εφήβους με ΕΠ είναι μικρός. Ο Chad και οι συν. πραγματοποίησαν ένα 8μηνο πρόγραμμα ασκήσεων αξονικής φόρτισης των οστών σε παιδιά με ΕΠ [22]. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή του ισχίου κατά 5.6% στην ομάδα παρέμβασης, συγκριτικά με μία αλλαγή της τάξεως του -6.3% στην ομάδα ελέγχου. Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση ενός προγράμματος αυξημένης διάρκειας στατικής φόρτισης των οστών με τη χρήση ορθοστάτη, σε 26 μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ, ηλικίας 4.3-10.8 ετών [23]. Στα παιδιά της ομάδας παρέμβασης ο χρόνος ορθοστάτησης αυξήθηκε κατά 50%, σε σχέση με τη συνηθισμένη διάρκεια ορθοστάτησης, ενώ τα παιδιά της ομάδας ελέγχου συνέχισαν την ορθοστάτηση στα όρια της συνηθισμένης χρονικής διάρκειας. Μετά από εννέα μήνες στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της vTBMD κατά 6% (P=0.01) στη ΣΣ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σε μία πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη ερευνήθηκαν τα αποτελέσματα ενός 6μηνου προγράμματος μηχανικής δόνησης σε παιδιά και εφήβους με κινητική αναπηρία [24]. Στην ομάδα παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε πλατφόρμα δόνησης, μέσω της οποίας προκλήθηκαν μηχανικά ερεθίσματα χαμηλής επιτάχυνσης (<0.3 g) και υψηλής συχνότητας (90 Hz), ενώ στην ομάδα ελέγχου έγινε εικονική χρήση της πλατφόρμας. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας του εγγύς τμήματος της κνήμης κατά 6.3% από τη βασική τιμή και μείωση έως 11.9% στα παιδιά της εικονικής θεραπείας. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη όπου συμπεριελήφθησαν παιδιά και έφηβοι με ΕΠ [25]. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη παιδιών με ΕΠ και επίπεδο λειτουργικότητας GMFCS III–IV δεν παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στη ΣΣ με τη χρήση DXA [26]. Η οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού στην περιοχή της μετάφυσης και της διάφυσης μειώθηκε στην ομάδα θεραπείας και αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα ανάλογων μελετών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε βελτίωση της λειτουργικής κινητικότητας σύμφωνα με τη δοκιμασία ταχύτητας 10-minute walk test [26].

Ο Damcott και οι συν. μελέτησαν σε πέντε παιδιά με ΕΠ και επίπεδο λειτουργικότητας GMFCS III-IV, τις αλλαγές που προέκυψαν από τη χρήση δυναμικού ορθοστάτη. Η χρήση του δυναμικού ορθοστάτη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή του μηριαίου οστού, ενώ στον στατι-

κό ορθοστάτη παρατηρήθηκε διατήρηση της οστικής πυκνότητας μέσα στα όρια των βασικών τιμών αναφοράς [27]. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε στατικό ποδήλατο για 12 μήνες σε περιπατητικά παιδιά με ΕΠ και επίπεδο λειτουργικότητας GMFCS I–II παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στο περιφερικό άκρο του μηριαίου οστού, όχι όμως και στη ΣΣ [28].

Γενικότερα, φαίνεται ότι η εφαρμογή δυναμικών προγραμμάτων αποκατάστασης σε παιδιά με ΕΠ συμβάλλει στη βελτίωση της οστικής πυκνότητας στα σημεία όπου εμφανίζονται συχνότερα τα κατάγματα.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα των οστών με αποτέλεσμα αύξηση της οστικής μάζας, βελτίωση της οστικής αντοχής και μείωση του κινδύνου καταγμάτων ευθραυστότητας. Στα παιδιά με ατελή οστεογένεση, μέτριας και σοβαρής μορφής, η κυκλική έγχυση παμιδρονάτης συνδυάζεται με βελτίωση της οστικής πυκνότητας στη ΣΣ, μείωση του οστικού άλγους και μείωση της συχνότητας καταγμάτων [29]. Η συστηματική χορήγηση διφωσφονικών έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης στα παιδιά.

Σε αρκετές συγχρονικές μελέτες έχει παρατηρηθεί βελτίωση της οστικής πυκνότητας στη ΣΣ και στο ισχίο σε μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ μετά τη χορήγηση κυκλικής έγχυσης παμιδρονάτης [30-32]. Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη με εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της παμιδρονάτης σε μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ για 12 μήνες [31]. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην περιφερική μετάφυση του μηριαίου οστού κατά 89%, ενώ στην ομάδα ελέγχου η αύξηση ανήλθε στο 9%. Μετά από περίοδο 18 μηνών, παρατηρήθηκαν τρία κατάγματα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και κανένα στην ομάδα των παιδιών όπου χορηγήθηκε η παμιδρονάτη. Ωστόσο, η οστική πυκνότητα επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα δύο χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου [33]. Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη, η κυκλική έγχυση παμιδρονάτης για ένα χρόνο σε 25 μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ (GMFCS IV and V) και κλινικό ιστορικό καταγμάτων, συνέβαλε σημαντικά στη μείωση του ρυθμού καταγμάτων κατά 30.6% τον πρώτο χρόνο και ακολούθως κατά 13% για τα επόμενα 4 χρόνια από την ολοκλήρωση της θεραπείας [34]. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο προστατευτικός ρόλος της ενδοφλέβιας χορήγησης παμιδρονάτης διαρκεί αρκετά ακόμη και μετά την επιστροφή της τιμής της οστικής πυκνότητας στα αρχικά της επίπεδα. Ωστόσο, ένας μικρός αριθμός παιδιών υπέστη κάταγμα άμεσα μετά τη διακοπή της παμιδρονάτης.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η κυκλική έγχυση διφωσφονικών σε μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ οδηγεί στην αύξηση της οστικής πυκνότητας και στη μείωση του κινδύνου κατάγματος. Σε μία πρόσφατη μελέτη υποστηρίχθηκε ότι η χορήγηση παμιδρονάτης στα παιδιά με ΕΠ θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω της έλλειψης δεδομένων ως προς τα μακροχρόνια οφέλη, αλλά και των πιθανών παρενεργειών σε αυτή την ομάδα πληθυσμού [35].

Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D

Η έλλειψη ή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D3 είναι διαδεδομένη στα άτομα όλων των ηλικιών. Διεθνείς συστάσεις, διαφόρων ενδοκρινολογικών εταιρειών, υποστηρίζουν την πιθανή προληπτική χορήγηση της βιταμίνης D σε παιδιά και εφήβους με υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D και με συνοδούς παράγοντες κινδύνου οι οποίοι αποτρέπουν τη σύνθεση ή την πρόσληψη της βιταμίνης D [36]. Παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις, όπως η ΕΠ, συχνά εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ένα γενικότερο πλαίσιο μη επαρκούς διατροφικής πρόσληψης ή άλλων διαταραχών [37]. Επομένως η διερεύνηση των επιπέδων της βιταμίνης D και η χορήγησή της μπορεί να είναι απαραίτητη, καθώς συχνά συνδυάζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και κατάγματα κυρίως σε μη περιπατητικά παιδιά [38].

Σε μία μικρή μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν παιδιά και έφηβοι με ΕΠ, μαύρης φυλής, που διαβιούν σε ιδρύματα, ενοχοποιήθηκαν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ως σημαντικός παράγοντας κίνδυνου πρόκλησης καταγμάτων [39]. Στη συγκεκριμένη μελέτη επίσης συσχετίστηκε ο αριθμός των καταγμάτων με τη χρήση αντιεπιληπτικής αγωγής, όπως είναι η φαινοβαρβιτάλη, η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει τον καταβολισμό της βιταμίνης D. Η τρίμηνη χορήγηση βιταμίνης D (καλσιφερόλης 5000 iu/ημερησίως) οδήγησε σε σημαντική μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης και σε σημαντική αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφορικών στο αίμα. Σε μία

πιλοτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 13 παιδιά με σοβαρή μορφή ΕΠ με συνοδό επιληψία, χορηγήθηκε ημερησίως και για 9 μήνες, 1,25(OH)2D (0.25 mcg) και ασβέστιο (500 mg). Επτά παιδιά αποτελέσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχής της ΟΜΣΣ στην ομάδα παρέμβασης και μείωση στην ομάδα ελέγχου [40]. Σε άλλη μελέτη, σε παιδιά και εφήβους με σημαντικό ιστορικό καταγμάτων, χορηγήθηκε για 3 χρόνια αλφακαλσιδόλη (0.03 μg/kg/ημερησίως). Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ, ωστόσο στα άτομα που δεν έλαβαν αγωγή παρατηρήθηκε μείωση [41]. Σε πρόσφατη συστηματική μελέτη υποστηρίζεται ότι η συστηματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου πιθανόν να συμβάλει στη βελτίωση της οστικής πυκνότητας και κατ' επέκταση στην πρόληψη των καταγμάτων ευθραυστότητας, ωστόσο τα συγκεκριμένα συμπεράσματα δεν ήταν τόσο ισχυρά ώστε να μπορούν να υποστηρίξουν τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών [35]. Παρόλα αυτά, στην κλινική τους πρακτική οι ανωτέρω ερευνητές συστήνουν την ημερήσια per os χορήγηση βιταμίνης D3 και ασβεστίου, σε δοσολογία προσαρμοσμένη στην ηλικία και το φύλο του παιδιού. Η εκτεταμένη διαιτητική λήψη ασβεστίου θα πρέπει να αποφεύγεται σε μη περιπατητικά παιδιά με ΕΠ καθώς φαίνεται να οδηγεί στην εμφάνιση υπερασβεστουρίας και νεφρολιθίασης.

Συμπεράσματα

Τα κατάγματα ευθραυστότητας επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των παιδιών με ΕΠ. Συνήθως εντοπίζονται στα κάτω άκρα, ωστόσο αρκετά συχνά είναι και τα ασυμπτωματικά κατάγματα της ΣΣ, ενώ και στις δύο περιπτώσεις συνυπάρχουν με χαμηλή οστική πυκνότητα. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αδυναμία βάδισης, η λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η ακινητοποίηση μετά από χειρουργική επέμβαση και η πτωχή διατροφή. Ο κίνδυνος κατάγματος είναι υψηλότερος στα παιδιά με ιστορικό κατάγματος. Οι δυναμικές παρεμβάσεις αποκατάστασης προάγουν την αύξηση της οστικής πυκνότητας στις περιοχές εμφάνισης των καταγμάτων. Η συστηματική χορήγηση διφοσφωνικών σε μη περιπατητικά παιδιά αυξάνει την οστική πυκνότητα και ταυτόχρονα μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος. Παρά την έλλειψη στοιχείων, μέσω των οποίων θα μπορούσαν να υιοθετηθούν μέτρα πρόληψης στην καθημερινή κλινική πρακτική, προάγεται η χορήγηση ασβεστίου και η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D. Συστάσεις για τη διαχείριση παιδιών με ΕΠ και χαμηλή οστική πυκνότητα έχουν δημοσιευτεί από τον Felhing και συν. μετά την αξιολόγηση των ευρημάτων αρκετών συστηματικών ανασκοπήσεων [42]. Ωστόσο, η ερεύνα μέσω τυχαιοποιημένων μελετών εξακολουθεί να είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων παρεμβάσεων, διατροφικών αλλά και φαρμακευτικών στην πρόληψη των καταγμάτων των μη περιπατητικών παιδιών με ΕΠ.

Correspondence
Evanthia Mitsiokapa
E-mail: evi.mitsiokapa@gmail.com

Αλληλογραφία
Ευανθία Μητσιοκάπα
E-mail: evi.mitsiokapa@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. Developmental Medicine and Child Neurology [Online] 2007;49(SUPPL. 2):8–14.
2. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. Lancet 2013;19:S0140–6736(13):61835–8.
3. Ho S-T. Review of fractures and low bone mass in children with cerebral palsy. J Orthop Trauma Rehabil 2012;16(2):45–50. An up to date review of fractures and low BMDin children with cerebral palsy.
4. Ward KA, Caulton JM, Adams JE, Mughal MZ. Perspective: cerebral palsy as a model of bone development in the absence of postnatal mechanical factors. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006;6:154–9.
5. Mergler S, Evenhuis HM, BootAM, DeMan SA, Bindels-De Heus KG, HuijbersWA, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2009;51:773–8. A systematic review of low bone mineral density and fractures in nonambulant

children with cerebral palsy.
6. Presedo A, Dabney KW, Miller F. Fractures in patients with cerebral palsy. J Pediatr Orthop2007;27:147–53.
7. Lingham S, Joester J. Spontaneous fractures in children and adolescents with cerebral palsy. BMJ 1994;309:265.
8. Leet AI, Mesfin A, Pichard C, Launay F, Brintzenhofeszoc K, Levey EB, et al. Fractures in children with cerebral palsy. J Pediatr Orthop 2006;26:624–7.
9. Stevenson RD, ConawayM, Barrington JW, Cuthill SL,Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. Pediatr Rehabil 2006;9:396–403.
10. Brunner R, Doderlein L. Pathological fractures in patients with cerebral palsy. J Pediatr Orthop B 1996;5:232–8.
11. Frost HM. Perspectives: a proposed general model of the "mechanostat" (suggestions from a new paradigm). Anat Rec 1996;244:139–47.
12. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. Bone 2000;27:487–94.
13. Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW, Abbas A, Stevenson RD. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. J Pediatr 2005;146: 769–75.
14. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. J Pediatr 2005;147(6):791–6.
15. Wren TA, Lee DC, Kay RM, Dorey FJ, Gilsanz V. Bone density and size in ambulatory children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2011;53(2):137–41.
16. Sturm PF, Alman BA, Christie BL. Femur fractures in institutionalized patients after hip spica immobilization. J Pediatr Orthop 1993;13(2):246–8.
17. Lubicky JP, Bernotas S, Herman JE. Complications related to postoperative casting after surgical treatment of subluxed/ dislocated hips in patients with cerebral palsy. Orthopaedics 2003;26(26):407–11.
18. Maria Luisa Bianchi. Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007;41(4):486-95. doi: 10.1016/j.bone.2007.07.008.
19. Henderson RC, Berglund LM, May R, Zemel BS, Grossberg RI, Johnson J, et al. The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy. J Bone Miner Res 2010;25(3):520–6.
20. Kilpinen-Loisa P, Paasio T, Soiva M, RitanenUM, Lautala P, Palmu P, et al. Low bone mass in patients with motor disability: prevalence and risk factors in 59 Finnish children. Dev Med Child Neurol 2010;52(3):276–82.
21. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högler W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;2:281–94. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2013 Pediatric Position Development Conference (PDC) review of the use of DXA in children and adolescents with underlying chronic disease, including cerebral palsy.
22. Chad KE, Bailey DA, McKay HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing physical activity program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with spastic cerebral palsy. J Pediatr 1999;135(1):115–7.
23. Caulton JM,Ward KA, Alsop C, Dunn G, Adams JE,Mughal MZ. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. Arch Dis Child 2004;89:131–5.
24. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J,Mughal MZ. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling condition. J Bone Miner Res 2004;19:3609.
25. Wren T, Lee D, Hara R, et al. Effect of high-frequency, lowmagnitude vibration on bone and muscle in children with cerebral palsy. J Pediatr Orthop 2010;30:732–8.
26. Ruck J, Chabot G, Rauch F. Vibration treatment in cerebral palsy: a randomized controlled pilot study. J Musculoskelet Neuronal Interact 2010;10(1):77–83.
27. Damcott M, Blochlinger S, Foulds R. Effects of passive versus dynamic loading interventions on bone health in children who are nonambulatory.

Pediatr Phys Ther 2013;25(3):248–55.
28. Chen CL, Chen CY, Liaw MY, Chung CY, Wang CJ, Hong WH. Efficacy of home-based virtual cycling training on bone mineral density in ambulatory children with cerebral palsy. Osteoporos Int 2013;24(4):1399–406.
29. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363: 1377–85.
30. Shaw NJ, White CP, Fraser WD, Rosenbloom L. Osteopenia in cerebral palsy. Arch Dis Child 1994;71:235–8.
31. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Pediatr 2002;141:644–51.
32. Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R,Heldt K, BruzoniM, LernerG. Low doses of pamidronate for the treatment of osteopenia in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2006;48:709–12.
33. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Lark RK, Miller F, Henderson RC. Pamidronate treatment and post-treatment bone density in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. J Clin Densitom 2006;9:167–74.
34. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2010;52(9):837–42.
35. Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, Wong C, Sochett E, Stevenson R, et al. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2012;54(2):106–16. Evidencebased clinical practice guidelines for children with CP and low BMD, based on systematic review of literature.
36. Munns CF, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(2):394-415.
37. Aronson E, Stevenson SB.Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. J Pediatr Health Care 2012; 26(3):193-9.
38. Henderson RC. Vitamin D, levels in noninstitutionalized children with cerebral palsy. J Child Neurol 1997;12:443–7.
39. Bischof F, Basu D, Pettifor JM. Pathological long-bone fractures in residents with cerebral palsy in a long-term facility in South Africa. Dev Med Child Neurol 2002;44:119–22.
40. Jekovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. Dev Med Child Neurol 2000;42(6): 403–5.
41. Iwasaki T, Nonoda Y, IshiiM. Long-term outcomes of children and adolescents who had cerebral palsy with secondary osteoporosis. Curr Med Res Opin 2012;28(5):737–47.
42. Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, Wong C, Sochett E, Stevenson R, et al. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2012;54(2):106–16. Evidencebased clinical practice guidelines for children with CP and low BMD, based on systematic review of literature.

Η θρομβοελαστογραφία στην ορθοπαιδική

Α. ΦΩΤΕΙΝΟΥ, Π. ΑΛΤΣΙΤΖΙΟΓΛΟΥ, Δ. ΣΕΡΕΝΙΔΗΣ, Π. ΓΑΒΡΙΗΛ, Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ, ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Χειρουργική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Περίληψη

Η αξιολόγηση της πήξης του αίματος είναι πολύ σημαντική για τη φροντίδα των ορθοπαιδικών ασθενών, ιδιαίτερα σε όσους υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης καταγμάτων, σπονδυλικής στήλης, αρθροπλαστικές των μεγάλων αρθρώσεων, και σε χειρουργικές επεμβάσεις αναθεώρησης προθέσεων, όπου ο χειρουργός καλείται να αντιμετωπίσει μεταξύ άλλων την απώλεια αίματος και τις επιπλοκές των αιμορραγικών διαταραχών. Αν και οι συμβατικές δοκιμασίες, δηλαδή ο χρόνος προθρομβίνης/INR, ο APTT, ο αριθμός αιμοπεταλίων και το ινωδογόνο, χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη, υπάρχουν και άλλες δοκιμασίες, όπως η θρομβοελαστογραφία, που είναι στη διάθεση των ορθοπαιδικών χειρουργών. Η θρομβοελαστογραφία είναι μία αιματολογική δοκιμασία που αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1950, η οποία παρέχει ένα στιγμιότυπο του προφίλ πήξης του ασθενούς μέσω της αξιολόγησης του σχηματισμού και της λύσης θρόμβων στην κυκλοφορία. Πρόσφατα, η θρομβοελαστογραφία έχει τεθεί σε χρήση για την αξιολόγηση της πήξης του αίματος σε τραυματίες. Οι παράμετροι πήξης που μετρούνται από τη θρομβοελαστογραφία είναι ο χρόνος αντίδρασης (χρόνος R), ο χρόνος για να επιτευχθεί μια ορισμένη «δύναμη» θρόμβου (τιμή K), η ταχύτητα συσσώρευσης του ινώδους (α-γωνία), το μέγιστο εύρος θρόμβου και η ποσοστιαία μείωση του θρόμβου σε 30 λεπτά (LY30). Χρησιμοποιώντας αυτές τις μετρήσεις, οι τραυματολόγοι έχουν αναπτύξει μια βελτιωμένη, γρηγορότερη και ακριβέστερη αξιολόγηση της ανάρρωσης των ασθενών και στοχευμένη άμεση χρήση προϊόντων αίματος. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό της κοινότητας των ορθοπαιδικών χειρουργών - παρά την καθημερινή διεκπεραίωση χειρουργικών επεμβάσεων με υψηλό κίνδυνο σοβαρής απώλειας αίματος και μετεγχειρητικών επιπλοκών σχετικών με την πήξη, αγνοούν την ύπαρξη της θρομβοελαστογραφίας και τις πληροφορίες που αυτή μπορεί να παρέχει. Η επαρκής ενημέρωση και εκπαίδευση των ορθοπαιδικών χειρουργών σχετικά με τη θρομβοελαστογραφία θα μπορούσε να επιφέρει αξιοσημείωτη επίδραση σε πλήθος πτυχών της φροντίδας του μυοσκελετικού συστήματος.

Λέξεις κλειδιά: θρομβοελαστογραφία, Πήξη, Ινωδογόνο, Ινωδόλυση

Thromboelastography in orthopaedics

A. FOTINOU, P. ALTSITZIOGLOU, D. SERENIDIS, P. GAVRIIL, S. SIOUTIS, C. BAVELOU, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

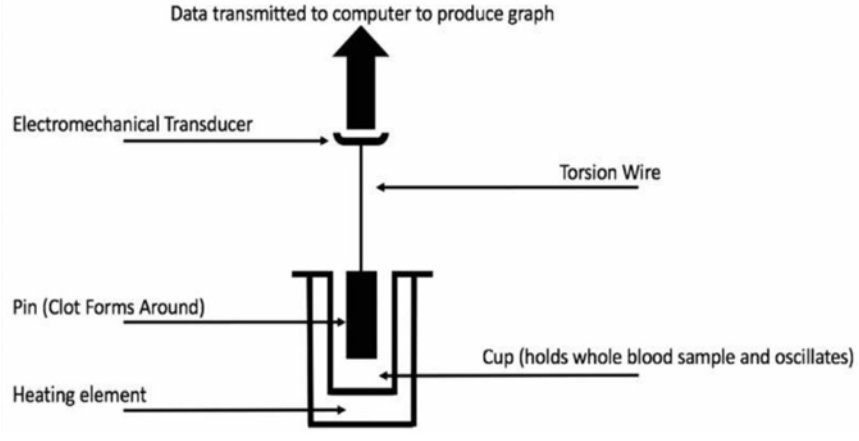
Summary

Blood clotting evaluation is very important concerning orthopedic patients, especially those who undergo surgical operations for spine fractures, arthroplasty of the major joints or revision operations where the clinician has to deal with blood loss and other complications related to blood clotting disorders. Although typical coagulation tests such as prothrombine time test/INR, APTT, platelets count and fibrinogen are those that are mainly used in daily clinical practice, there are some other tests such as thromboelastography (TEG) which is available to orthopedic surgeons. TEG is a hematological test, developed in 1950's, that provides a snapshot of the patient's coagulation profile through evaluation of the creation rate and lysis rate of clots in their blood. TEG has recently been started being used in blood clotting evaluation of injured people. The coagulation parameters measured in TEG are reaction time (R time), time needed for a specific clot power to be achieved (K value), fibrin accumulation rate (alpha angle), maximal clot amplitude (MA) and the percentage of clot diminishing in 30 minutes (LY30). By using these

(Από: John C. Hagedorn II, MD, James M. Bardes, MD, Creed L. Paris, MD, Ronald W. Lindsey, MD, FACS, Thromboelastography for the Orthopaedic Surgeon, J Am Acad Orthop Surg 2018;00:1-6).

values, traumatologists have developed an improved, faster and more accurate evaluation of patient recovery and a more targeted immediate use of blood products. However, a substantial part of the orthopedic surgeons community are still not familiar with TEG and all the critical information that can provide, regardless of the large number of operations performed, accompanied by great danger of significant blood loss and postop clotting complications. Sufficient training and update of surgeons about TEG could have a remarkable positive impact on a variety of aspects concerning the medical care of musculoskeletal system.

Keywords: Thromboelastography, Coagulation, Fibrinogen, Fibrinolysis



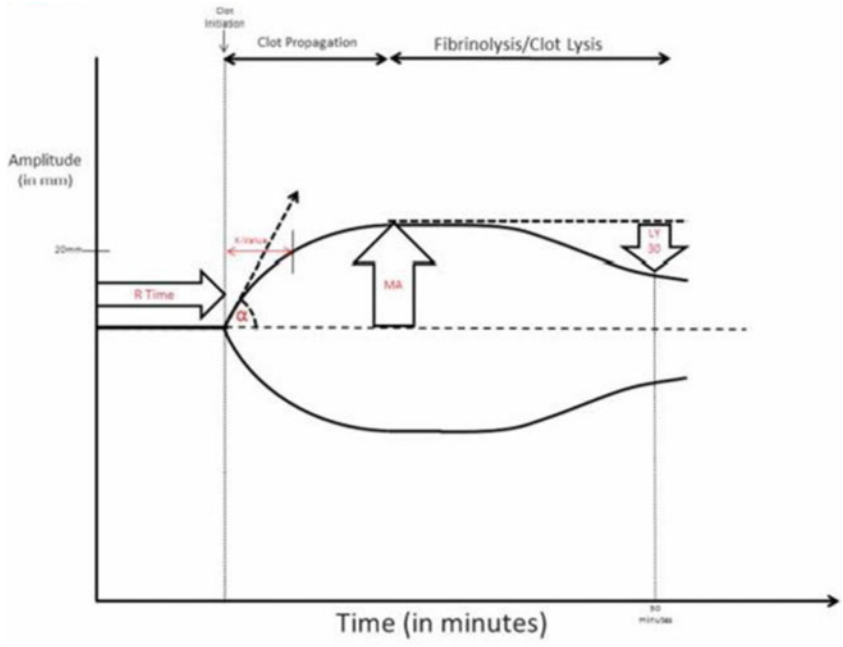
Εικ. 1. Σχηματική παρουσίαση της διάταξης του μηχανισμού μετρήσεων της θρομβοελαστογραφίας.

Εισαγωγή

Η θρομβοελαστογραφία (thromboelastography, TEG) είναι μια εργαστηριακή εξέταση αίματος που περιγράφηκε αρχικά από τον Hartert το 1948 και διατίθεται στην κλινική πράξη από τις αρχές της δεκαετίας του 1950 [1,2]. Παρέχει λεπτομερή αξιολόγηση του προφίλ αιμόστασης του ασθενούς σε πραγματικό χρόνο, με μέτρηση των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων σε ένα μικρό δείγμα αίματος, καθώς αυτό μεταβαίνει από τη φάση σχηματισμού των θρόμβων προς τη λύση τους [1,3]. Για την επίτευξη αυτών των μετρήσεων το σύστημα της TEG φυγοκεντρεί το δείγμα γύρω από έναν πύρο, διεγείροντας τον σχηματισμό θρόμβου [3]. Καθώς ο θρόμβος σχηματίζεται, η ιξωδοελαστική του ισχύς ασκεί περιστροφική δύναμη στο στροφικό σύρμα κοντά στον πύρο, η οποία ανιχνεύεται από ηλεκτρομηχανικό μετατροπέα (Εικόνα 1) [3]. Η εν λόγω περιστροφική δύναμη ακολουθείται από τον σχηματισμό θρόμβου και έπειτα από τη λύση αυτού, παράγοντας το χαρακτηριστικό γράφημα TEG που επιτρέπει στον ιατρό να ταυτοποιήσει το προφίλ πήξης του ασθενούς (Εικόνα 2) [3]. Το συγκεκριμένο προφίλ μπορεί στη συνέχεια να αποτελέσει μέσο καθοδήγησης των ιατρών στον καθορισμό των κατάλληλων παραγόντων πήξης, αντιπηκτικών φαρμάκων, καθώς και παραγόντων αίματος που απαιτούνται για τη βελτιστοποίηση του σχηματισμού θρόμβου και της ινωδόλυσης στον εκάστοτε ασθενή [3-6]. Τα αρχικά αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 15 έως 20 λεπτών, πολύ γρηγορότερα σε σύγκριση με τα συμβατικά τεστ πήξης, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), ο ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (PTT), ο διεθνής κανονικοποιημένος δείκτης (INR), ο αριθμός αιμοπεταλίων και τα επίπεδα ινωδογόνου, κάτι που καθιστά την TEG ιδανική εξέταση για επείγουσες καταστάσεις [3,7].

Σε σύγκριση με τις συνήθεις εξετάσεις πήξης του αίματος, η TEG είναι γρήγορη, φθηνότερη και προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ανάγκη μετάγγισης του ασθενούς. Επίσης, θεωρείται πως βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών με βαρείς μυοσκελετικούς τραυματισμούς.

Ο προσδιορισμός του προφίλ πήξης μέσω TEG εί-



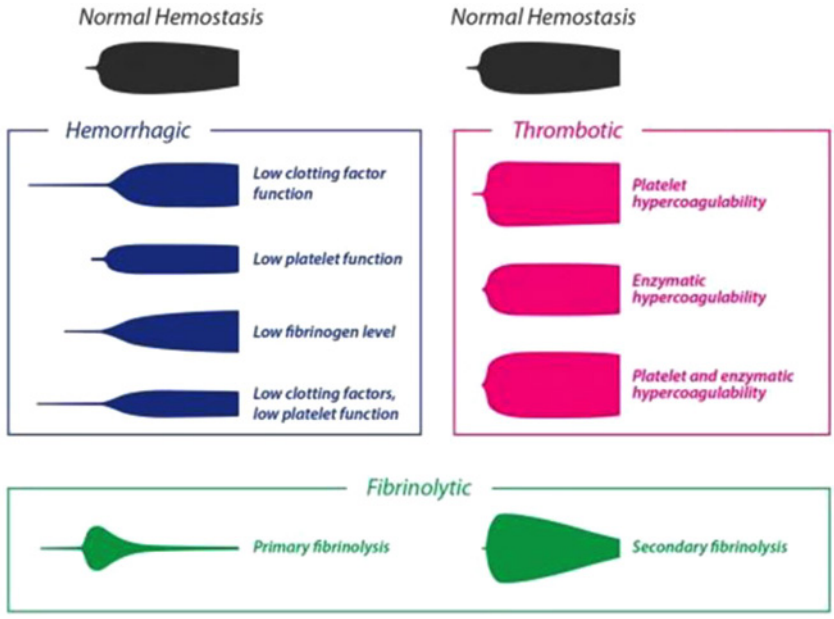
Εικ. 2. Διάγραμμα αποτελεσμάτων των μετρούμενων μεγεθών της θρομβοελαστογραφίας.

ναι δυνατόν να επαναληφθεί όσο συχνά χρειάζεται, αρκεί να υπάρχει διαθέσιμο δείγμα ολικού αίματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται είτε από τη φλεβική, είτε από την αρτηριακή κυκλοφορία. Λαμβάνοντας υπ' όψιν το πλήθος των πλεονεκτημάτων της TEG που αναφέρθηκαν, είναι σαφές πως δύναται να χρησιμοποιηθεί ώστε να παρακολουθηθεί ένας ασθενής κατά την ανάνηψή του μετά από το χειρουργείο. Ακόμη, η TEG μπορεί να διαδραματίσει ζωτικό ρόλο στη χειρουργική αίθουσα ως συμπληρωματική εξέταση, παρέχοντας πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο σχετικά με το δυναμικό προφίλ πήξης ενός ασθενούς με αιμορραγία, είτε αυτή οφείλεται στο τραύμα, είτε σε διεγχειρητική επιπλοκή.

Η TEG, προς το παρόν, δεν είναι διαθέσιμη σε κάθε νοσοκομειακή δομή. Αρχικά, αν και η επείγουσα εκτίμηση του προφίλ αιμόστασης ενός ασθενούς είναι επιτακτική ανάγκη στην πλειοψηφία των κέντρων τραύματος, τα περισσότερα νοσοκομεία δεν είναι τριτοβάθμια κέντρα αναφοράς, επομένως η χρήση των συνήθων τρόπων αξιολόγησης της πήξης, όπως το PT/PTT, θεωρείται επαρκής. Επιπλέον, η εφαρμογή της TEG είναι μια αρκετά κοστοβόρος και χρονοβόρος διαδικασία, καθώς εξειδικευμένος εξοπλισμός και ειδική εκπαίδευση απαιτούνται ώστε το εργαστηριακό προσωπικό να αναπτύξει επαρκή τεχνογνωσία για αυτή τη μέθοδο. Εξαιτίας αυτών των παραγόντων, η TEG μπορεί να μην αποτελεί βασική προτεραιότητα όλων των νοσοκομείων, ωστόσο μπορεί να αποδειχθεί ζωτικής σημασίας σε κέντρα τραύματος και δομές όπου διεξάγονται ορθοπαιδικές επεμβάσεις με σημαντική απώλεια αίματος, όπως οπίσθια σπονδυλοδεσία, ολική αρθροπλαστική και αναθεωρητική χειρουργική μεγάλων αρθρώσεων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ πήξης ενός ασθενούς ενδέχεται να είναι όχι απλά επωφελείς, αλλά και καθοριστικές για την έκβαση της επέμβασης.

Βασικά στοιχεία ανάγνωσης της θρομβοελαστογραφίας

Η TEG αξιολογεί την πήξη σε τρεις διακριτές φάσεις: (1) έναρξη σχηματισμού θρόμβου, (2) διάδοση θρόμβου, και (3) ινωδόλυση ή λύση του θρόμβου. Η έναρξη σχηματισμού του θρόμβου προσμετρά τη δράση του καταρράκτη της πήξης και τους σχετιζόμενους παράγοντες. Ο πολλαπλασιασμός και η διάδοση των θρόμβων είναι ένα μέτρο της ισχύος της διασταυρούμενης σύνδεσης ινωδογόνου και της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων. Η λύση θρόμβων προσμετρά το μέγεθος της ινωδόλυσης ή διάσπασης



Εικ. 3. Βασικά μοτίβα θρομβοελαστογραφίας.

Management of Coagulopathy Based on TEG Results

TEG Value	TEG Result	What Result Means Clinically	Treatment
R-time	Prolonged	Hypocoaguable state	Fresh-frozen plasma
	Shortened	Hypercoaguable state	Anticoagulation in an appropriate setting
K-value, α-angle	Prolonged K-value, decreased α-angle	Low fibrinogen levels	Cryoprecipitate
	Shortened K-value, increased α-angle	Good fibrinogen cross-linking	None
MA	Decreased Amplitude	Decreased platelet activity	Possible transfusions of platelets
LY30	Elevated	Excessive clot lysis	Tranexamic acid or Amicar in appropriate setting

MA = maximum amplitude, TEG = thromboelastography

Πίν. 1. Προτεινόμενη διαχείριση των αιματολογικών διαταραχών της πήξης βάσει των αποτελεσμάτων της TEG.

θρόμβου, η οποία συμβαίνει μετά τον σχηματισμό του θρόμβου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα παραδοσιακά τεστ πήξης, όπως τα PT/PTT μετρούν μόνο την έναρξη σχημτισμού θρόμβων. Αντίθετα, η TEG επιτρέπει την αξιολόγηση κάθε πτυχής του φυσικού μονοπατιού πήξης γρήγορα και με ακρίβεια, ώστε να αντιμετωπίζεται όπως απαιτείται στην εκάστοτε περίπτωση (Πίνακας 1). Οι μετρήσεις της TEG έρχονται σε τυπική σειρά και διάταξη. Δεν είναι δυνατή η απομόνωση μίας τιμής χωρίς την απόκτηση και των άλλων. Κάθε μέγεθος που λαμβάνεται από τη διαδικασία αυτή έχει μια κανονική τιμή ή εύρος τιμών με βάση την εταιρεία που κατασκευάζει τον εξοπλισμό TEG.

Σχηματισμός του θρόμβου

Ο χρόνος R, η πρώτη μέτρηση που λαμβάνουμε, αποτελεί το χρονικό διάστημα από την έναρξη του τεστ έως και το σημείο που οι παράγοντες πήξης ενεργοποιούνται και ξεκινά η δημιουργία θρόμβων,

γεγονός που σηματοδοτείται από τη διάσπαση στο ίχνος της θρομβοελαστογραφίας. Στη ρύθμιση μιας υποπηκτικής κατάστασης, το R παρατείνεται. Αντίστροφα, σε μια υπερπηκτική κατάσταση, το R περιορίζεται (Εικόνα 3). Ο χρόνος R είναι διαθέσιμος μέσα σε λίγα λεπτά και επιτρέπει την έγκαιρη διαχείριση στα προβλήματα πήξης των ασθενών. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο R (υποδηλώνει μια υποπηκτική κατάσταση), η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) ενδείκνυται για την αντιστροφή της πήξης.

Επέκταση του θρόμβου

Η επόμενη τιμή που μετρά η TEG προσμετρά την επίδραση των διασταυρούμενων συνδέσεων του ινώδους και περιλαμβάνει την τιμή K και την γωνία α. Η τιμή K είναι ο χρόνος από την έναρξη σχηματισμού θρόμβου έως και το πέρας της δημιουργίας 20 mm θρόμβου, ενώ η γωνία α αντιπροσωπεύει το ρυθμό δημιουργίας θρόμβου προσμετρώντας την κλίση μεταξύ χρόνου R και τιμής K. Η τιμή K και η γωνία α είναι γενικά αντίστροφες. Μεγάλη τιμή K και μικρή γωνία α αντανακλούν χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, κατάσταση που αντιμετωπίζεται με κρυοκαθίζηση. Μικρή τιμή K και μεγάλη α-γωνία υποδεικνύει επάρκεια σε διασταυρούμενες συνδέσεις ινωδογόνου.

Η συσσώρευση αιμοπεταλίων στη συνέχεια υπολογίζεται με το μέγιστο πλάτος (MA) του ίχνους. Μεγαλύτερες τιμές MA υποδηλώνουν ισχυρότερο αιμοπεταλιακό έμβολο, ενώ ένα μικρότερο MA υποδηλώνει πτωχή συσσώρευση αιμοπεταλίων. Δίνεται, με αυτόν τον τρόπο, μια λειτουργική μέτρηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων που δεν περιορίζεται στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Στην περίπτωση χαμηλού MA, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να είναι ωφέλιμη.

Ινωδόλυση

Η τελική μέτρηση που αποκτάμε από το γράφημα TEG είναι η ινωδόλυση, η οποία αντιπροσωπεύεται από την τιμή LY30. Στη ρύθμιση της TEG, η τιμή LY30 είναι το ποσοστό της ινωδόλυσης θρόμβου που συμβαίνει εντός 30 λεπτών μετά το σημείο MA στο γράφημα TEG. Ένας βαθμός ινωδόλυσης είναι φυσιολογικός, καθώς αποτελεί μέρος της φυσικής αναστολής του συστήματος του καταρράκτη πήξης. Ωστόσο, η απορρύθμιση αυτού του συστήματος μπορεί να είναι παθολογική και η TEG μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της μη φυσιολογικής ινωδόλυσης. Αυξημένες τιμές LY30 υποδεικνύουν ότι η ινωδόλυση του θρόμβου είναι ασυνήθιστα υψηλή. Στις περιπτώσεις αυτών των ασθενών είναι δυνατόν να αποτρέψουμε τη λύση των θρόμβων με τρανεξαμικό οξύ ή με αμινοκαπροϊκό οξύ με την κατάλληλη κλινική ρύθμιση.

Η θρομβοελαστογραφία σήμερα

Η TEG χρησιμοποιείται από μια ποικιλία ιατρικών υποειδικοτήτων, όπως παθολόγοι, γενικοί χειρουργοί και αναισθησιολόγοι [3,4,8-11]. Η χρήση της TEG στη γενική χειρουργική έχει φέρει επανάσταση στην επείγουσα φροντίδα των ασθενών με τραύμα, λόγω της συνολικής ικανότητας του τεστ να πραγματοποιεί ταχεία αξιολόγηση του προφίλ πήξης του αίματος [7,12-17]. Έχοντας μια λεπτομερή εικόνα του προφίλ πήξης, οι χειρουργοί τραύματος είναι σε θέση να προσφέρουν μία πιο ειδική για τον ασθενή χρήση στα προϊόντα αίματος, εκτός των γενικευμένων αναλογιών 1:1:1 (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια [PRBC]: πλάσμα [FFP]: αιμοπετάλια [PLT]) για μετάγγιση [4,16, 18-20]. Η εξατομικευμένη χρήση των προϊόντων αίματος επιτρέπει στους ιατρούς μια πιο αποτελεσματική προσαρμογή σε αλλαγές που μπορεί να προκύψουν καθ ‘όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και της ανάρρωσης του ασθενούς. Η ομάδα των Figueiredo και συν. [20] διαπίστωσαν ότι τα εξατομικευμένα για τον ασθενή πρωτόκολλα μετάγγισης αίματος όχι μόνο είναι ασφαλή, αλλά μείωσαν τη συνολική ποσότητα προϊόντων αίματος που χρησιμοποιήθηκαν. Λόγω αυτών των ευρημάτων, πολλαπλές μελέτες που εξετάζουν τη διαχείριση ασθενών με τραύμα υποστηρίζουν την αυξημένη διαθεσιμότητα τεστ TEG στα νοσοκομεία και κέντρα τραύματος, ειδικά όταν εφαρμόζονται πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης [21-23].

Εκτός από τα πρωτόκολλα για τη μετάγγιση αίματος, η TEG έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη του κινδύνου θανάτου σε ασθενείς που υπέστησαν τραύμα [8,24]. Η έρευνα των Kane και συν. [24] έδειξε ότι TEG με R>6 λεπτών συσχετίστηκε με ποσοστό θνησιμότητας 52% και αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη θνητότητα των ασθενών. Στην έρευνα των Cuffolo και συν. [8] παρατηρήθηκε ότι το LY-30 λειτούργησε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τον θάνατο εντός 24 ωρών σε ασθενείς με τραύμα.

Εκτός από το τραύμα, η TEG παρουσιάζει αυξανόμενο ενδιαφέρον ως προς το μυοσκελετικό σύστημα, γεγονός που σχετίζεται με την ικανότητά της να ανιχνεύει και να ελέγχει τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Για παράδειγμα, η έρευνα των Dias και συν. [25] έδειξε ότι τα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να ανιχνεύονται και να παρακολουθούνται κλινικά, χρησιμοποιώντας την ταχεία μέθοδο της TEG και τη δοκιμή καολίνης. Επιπλέον, η ταχεία TEG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ αναστολέων Xa (π.χ. ενοξαπαρίνη) και αναστολέων θρομβίνης (π.χ. fondaparinux), κάτι που μπορεί να είναι χρήσιμο σε ασθενείς που δεν είναι σίγουρο ποιο και πόσο αντιπηκτικό θα πρέπει να λάβουν [25]. Οι Tekkesin και συν. [26] απέδειξαν ότι η θεραπεία με ενοξαπαρίνη μπορεί να παρακολουθείται μετεγχειρητικά με τον δείκτη πήξης από την περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM), που είναι ένα άλλο εμπορικό όνομα για ένα τεστ παρόμοιο με την TEG. Οι Connelly και συν. [26] παρουσίασαν ότι οι δόσεις ενοξαπαρίνης μπορούν να προσαρμόζονται στο προφίλ πήξης του ασθενούς. Ωστόσο, αυτό δεν οδήγησε σε σημαντική διαφορά στην επίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης (VTE) μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν.

Η TEG έχει επίσης ερευνηθεί για τις δυνατότητές της στην πρόβλεψη της VTE. Οι αναφορές από τους Park και Gary υποστήριξαν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της υπερπηκτικής κατάστασης [7,28]. Ο Gary και συν. [28] έδειξε ότι η αυξημένη εισαγωγή ταχέων τιμών MA θα μπορούσαν να προβλέψουν ποιος ασθενής κινδυνεύει να υποστεί VTE. Επιπλέον, η μελέτη της ομάδας του Park απέδειξε ότι η TEG είναι καλύτερη στην πρόβλεψη της υπερπηκτικότητας από τις παραδοσιακές εξετάσεις πήξης [7].

Οι αναισθησιολόγοι χρησιμοποιούν σήμερα την TEG για την παρακολούθηση της αναζωογόνησης του ασθενούς στην καρδιοθωρακική χειρουργική και τη χειρουργική του ήπατος, για την αξιολόγηση της ασφάλειας της νευροαξονικής αναισθησίας και για τον μετριασμό του κινδύνου επισκληρίδιου αιματώματος [29-34]. Σε περιγραφή ενός περιστατικού, ο Mauritz χρησιμοποίησε με ασφάλεια την TEG για να κατευθύνει τη θεραπεία αιμοπεταλίων σε μια ασθενή με ιατρικές συννοσηρότητες που προκαλούν διαταραχές πήξης, στην οποία απαιτούνταν η διενέργεια καισαρικής τομής με νευροαξονική αναισθησία [35].

Η θρομβοελαστογραφία στην Ορθοπαιδική

Αν και η έρευνα για τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας (TEG) στην ορθοπαιδική χειρουργική είναι περιορισμένη σε σύγκριση με άλλους τομείς της ιατρικής, έχουν υπάρξει μελέτες όσον αφορά στο ορθοπαιδικό τραύμα, στην αρθροπλαστική του ισχίου και του γόνατος και στη σκολίωση. Αποδείχθηκε ότι η TEG είναι προγνωστικός δείκτης για VTE σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα άκρων. Συγκεκριμένα, TEG MA >65 mm και MA >72 mm αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή, αντίστοιχα [28].

Η χρήση TEG στη διαχείριση τραυματικών αιμορραγιών σε κατάγματα της πυέλου έχει επίσης φανεί να είναι πολλά υποσχόμενη. Ο Mamczak και συν. [36] ανέφερε ότι η χρήση TEG κατηύθυνε τη χορήγηση προϊόντων αίματος στους ασθενείς στα κατάγματα της πυέλου να είναι διαφορετική της τυπικής αναλογίας μετάγγισης 1:1:1 (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια [PRBC]: πλάσμα [FFP] : αιμοπετάλια [PLT]), ώστε να αποφευχθεί η επαγόμενη από το τραύμα διαταραχή της πήξης. Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με άλλες παρόμοιες μελέτες στη βιβλιογραφία της γενικής χειρουργικής του τραύματος, προτείνοντας ότι κατά τη μετάγγιση, η συνήθης αναλογία 1:1:1 μπορεί να μην είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς [4,16,18-20]. Τέλος, από την έρευνα του Liu και συν. [37] διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ασθενείς με κάταγμα ηλικίας άνω των 60 ετών εμφάνισαν υπερπηκτικότητα στην TEG. Για αυτό το λόγο προτάθηκε το πιθανό όφελος της προληπτικής αντιμετώπισης με αντιπηκτικά φάρμακα για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για VTE.

Ο ρόλος της TEG στην επιλεκτική ρύθμιση των ορθοπαιδκών ασθενών έχει επίσης διερευνηθεί. Σε μια μελέτη, η χρήση TEG αποκάλυψε ότι το 37,8% του συνόλου των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ολική αρθροπλαστική ισχίου παρέμεινε σε υπερπηκτική κατάσταση για 10 μέρες μετεγχειρητικά και ότι το 76,5% αυτών των ασθενών είχαν υπερπηκτική κατάσταση λόγω ανωμαλίας αιμοπεταλίων ή μικτής αιτιολογίας[38]. Ο Bosch και συν. [39] απέδειξαν ότι το προφίλ πήξης του ασθενούς που υποβάλλεται σε οπίσθια σπονδυλοδεσία για σκολίωση είχε σταθερούς παράγοντες πήξης (PT/PTT) και αιμοπετάλια κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης και η ινοδώλυση ήταν η κύρια αιτία αιμορραγίας. Μια πρόσφατη μελέτη από τους

Ohrt-Nissen και συν. [40] καθιέρωσε τη συμβολή του σχεδιασμού της περιεγχειρητικής μετάγγισης που περιλάμβανε TEG. Παρατηρήθηκε μείωση του ποσού των συμπυκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (PRBCs) που χρειάστηκαν για τη μετάγγιση σε χειρουργεία οπίσθιας σπονδυλοδεσίας για σκολίωση, έχοντας εξατομικευμένο προφίλ πήξης για τον κάθε ασθενή πριν από το χειρουργείο.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν πολλοί τομείς όπου η TEG θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόοδο ή τη βελτίωση ορθοπαιδικών γνώσεων και συνολικά για την επιμέλεια της φροντίδας των ασθενών. Η περιορισμένη έρευνα για τη χρήση της TEG στην ορθοπαιδική χειρουργική, σε αντίθεση με άλλες ιατρικές ειδικότητες, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη εξοικείωσης και στην αρκετά πρόσφατη επέκταση των ενδείξεων για την πραγματοποίηση αυτού του τεστ. Ωστόσο, η TEG αποδεικνύεται χρήσιμη και απαραίτητη γιατί μπορεί γρήγορα και με ακρίβεια να παρέχει μια λεπτομερή εικόνα του προφίλ πήξης του ασθενούς, που οδηγεί στην καλύτερη χρήση των προϊόντων αίματος και επιτρέπει τελικά την εξατομίκευση των αναγκών μετάγγισης των ασθενών. Μειώνοντας την κατανάλωση προϊόντων αίματος και των επιπλοκών από την αντιπηκτική αγωγή, η επένδυση για την απόκτηση και τη συντήρηση του εξοπλισμού TEG και την κατάρτιση υπαλλήλων θα μπορούσε τελικά να θεωρηθεί ως ένα μακροπρόθεσμο μέτρο μείωσης του κόστους στα νοσοκομεία. Η TEG μπορεί να προστεθεί στις συμβατικές εξετάσεις πήξης για τη διερεύνηση και αντιμετώπιση του ορθοπαιδικού τραύματος, επιτρέποντας την παρακολούθηση των προφίλ πήξης σε πραγματικό χρόνο για ακριβέστερο προσδιορισμό και διαχείριση της δυναμικής κατάστασης του αιμορραγικού ορθοπαιδικού ασθενή.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Hartert H. Blood coagulation studies using thromboelastography: A new evaluation technique. Klin Wochenschr 1948;26:577-583.
2. Hartert H. Clinical studies on blood coagulation with thrombelastography. IV: Vascular hemorrhagic diatheses; bleedings without hemorrhagic diatheses; differential diagnosis of diatheses. Dtsch Arch Klin Med 1952;199:414-422.
3. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. Am J Hematol 2014;89:228-232.
4. Abdelfattah K, Cripps MW. Thromboelastography and rotational thromboelastometry use in trauma. Int J Surg 2016;33:196-201.
5. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular_weight heparin and fondaparinux. Semin Thromb Hemost 2017;43:261-269.
6. Bogert JN, Harvin JA, Cotton BA. Damage control resuscitation. J Intensive Care Med 2016;31:177-186.
7. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. J Trauma 2009;67: 266-275.
8. Cuffolo G, Katz-Summercorn AC, Hossain MA. The role of rapid thromboelastography in trauma. Expert Rev Med Devices 2014;11:435-438.
9. Campbell JE, Aden JK, Cap AP. Acute traumatic coagulopathy: Whole blood thrombelastography measures the tip of the iceberg. J Trauma Acute Care Surg 2015; 78:955-961.
10. Parameswaran A, Krishnamoorthy VP, Oommen AT, et al. Is preoperative assessment of coagulation profile with thrombelastography (TEG) useful in predicting venous thromboembolism (VTE) following orthopaedic surgery? J Clin Orthop Trauma 2016;7:225-229.
11. Peng Y, Du J, Zhao X, et al. Effects of colloid preloading on thromboelastography during elective intracranial tumor surgery in pediatric patients: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus 5% human albumin. BMC Anesthesiol 2017;17:62.

12. Goodman MD, Makley AT, Hanseman DJ, et al. All the bang without the bucks: Defining essential point-of-care testing for traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg 2015;79:117-124.
13. Liou DZ, Shafi H, Bloom MB, et al. Defining early trauma-induced coagulopathy using thromboelastography. Am Surg 2014;80:994-998.
14. Liras IN, Rahbar E, Harting MT, et al. When children become adults and adults become most hypercoagulable after trauma: An assessment of admission hypercoagulability by rapid thrombelastography and venous thromboembolic risk. J Trauma Acute Care Surg 2016;80:778-782.
15. Ryan ML, Van Haren RM, Thorson CM, et al. Trauma-induced hypercoagulablity in pediatric patients. J Pediatr Surg 2014;49: 1295-1299.
16. White NJ, Martin EJ, Brophy DF, et al: Coagulopathy and traumatic shock: Characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. Resuscitation 2010;81: 111-116.
17. Nylund CM, Borgman MA, Holcomb JB, et al. Thromboelastography to direct the administration of recombinant activated factor VII in a child with traumatic injury requiring massive transfusion. Pediatr Crit Care Med 2009;10:e22-26.
18. Ho AM, Holcomb JB, Ng CS, et al. The traditional vs "1:1:1" approach debate on massive transfusion in trauma should not be treated as a dichotomy. Am J Emerg Med 2015;33:1501-1504.
19. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: The PROPPR randomized clinical trial. JAMA 2015;313:471-482.
20. Figueiredo S, Tantot A, Duranteau J. Targeting blood products transfusion in trauma: What is the role of thromboelastography? Minerva Anestesiol 2016;82:1214-1229.
21. Camazine MN, Hemmila MR, Leonard JC, et al. Massive transfusion policies at trauma centers participating in the American college of surgeons trauma quality improvement program. J Trauma Acute Care Surg 2015;78:S48-S53.
22. Einersen PM, Moore EE, Chapman MP, et al. Rapid thrombelastography thresholds for goal-directed resuscitation of patients at risk for massive transfusion. J Trauma Acute Care Surg 2017;82:114-119.
23. Schmidt DE, Halmin M, Wikman A, et al. Relative effects of plasma, fibrinogen concentrate, and factor XIII on ROTEM coagulation profiles in an in vitro model of massive transfusion in trauma. Scand J Clin Lab Invest 2017;77:1-9.
24. Kane I, Ong A, Orozco FR, et al. Thromboelastography predictive of death in trauma patients. Orthop Surg 2015;7:26-30.
25. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. Arch Pathol Lab Med 2015;139:665-673.
26. Tekkesin N, Tekkesin M, Kaso G. Thromboelastography for the monitoring of the antithrombotic effect of low molecular-weight heparin after major orthopedic surgery. Anatol J Cardiol 2015;15:932-937.
27. Connelly CR, Van PY, Hart KD, et al. Thrombelastography-based dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis in trauma and surgical patients: A randomized clinical trial. JAMA Surg 2016;151:e162069.
28. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can thrombelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma? J Orthop Trauma 2016;30:294-298.
29. Bolliger D, Tanaka KA. Point-of-care coagulation testing in cardiac surgery. Semin Thromb Hemost 2017;43:386-396.
30. Sivapalan P, Bäck AC, Ostrowski SR, et al. Transfusion requirements in elective cardiopulmonary bypass surgery patients: Predictive value of multiplate and thromboelastography (TEG) platelet mapping assay. Scand J Clin Lab Invest 2017;77:345-351.
31. Spath NB, Lala HM, Robinson SC. Introduction of a simple algorithm improves thromboelastography-guided blood product use during cardiac surgery. Anaesth Intensive Care 2017;45:122-123.
32. Stolla M, Chang S, Schulman S, et al. Use of thromboelastography in the management of a patient with acquired von Willebrand disease

undergoing cardiac bypass surgery. Br J Haematol 2018;181:143-145.
33. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Ågren A, et al. Thromboelastometry: Relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. Medicine (Baltimore) 2017; 96:e7101.
34. Lloyd-Donald P, Vasudevan A, Angus P, et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography. J Crit Care 2017;38:215-224.
35. Mauritz AA, Strouch ZY, Olufolabi AJ. A conundrum: General or neuraxial anesthesia and the use of ROTEM. J Clin Anesth 2016;32:159-161.
36. Mamczak CN, Maloney M, Fritz B, et al. Thromboelastography in orthopaedic trauma acute pelvic fracture resuscitation: A descriptive pilot study. J Orthop Trauma 2016;30:299-305.
37. Liu C, Guan Z, Xu Q, et al. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3934.
38. Yang Y, Yao Z, Dai W, et al. Changes of thrombelastography in patients undergoing elective primary total knee and total hip replacement with low molecular heparin prophylaxis. J Orthop Surg Res 2014;9:52.
39. Bosch P, Kenkre TS, Londino JA, et al. Coagulation profile of patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. J Bone Joint Surg Am 2016;98:e88.
40. Ohrt-Nissen S, Bukhari N, Dragsted C, et al. Blood transfusion in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis a single-center experience of patient blood management in 210 cases. Transfusion 2017;57:1808-1817.

Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Π. ΑΛΤΣΙΤΖΙΟΓΛΟΥ, Δ. ΣΕΡΕΝΙΔΗΣ, Π. ΓΑΒΡΙΗΛ, Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Χειρουργική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Περίληψη

Η μεταστατική νόσος των οστών είναι μία συνήθης επιπλοκή των κακοηθών όγκων. Καθώς η θεραπεία του καρκίνου βελτιώνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών, ο αριθμός των ασθενών με οστικές μεταστάσεις προβλέπεται να αυξηθεί. Οι θεραπευτικές μέθοδοι για τις οστικές μεταστάσεις περιλαμβάνουν τη χειρουργική αντιμετώπιση, την ακτινοθεραπεία, και τους οστεο-τροποποιητικούς παράγοντες, με τους ασθενείς με βραχύτερη προβλεπόμενη επιβίωση να απαιτούν λιγότερο επεμβατικές μεθόδους. Οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία στην ιστολογία πρωτοπαθών όγκων, στα σημεία και τον αριθμό μεταστάσεων και τη συννοσηρότητα. Γι' αυτό τον λόγο, οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για τη σύγκριση των θεραπειών γι' αυτούς τους ασθενείς. Αυτό το άρθρο κάνει ανασκόπηση πρόσφατων ευρημάτων σχετικά με τη διάγνωση και τον υπολογισμό της πρόγνωσης, και μελετά τη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με οστικές μεταστάσεις.

Λέξεις κλειδιά: Οστικές μεταστάσεις, Πρόγνωση, Καρκίνος, Τσιμεντοπλαστική, Ακτινοθεραπεία, Ηλεκτροχημειοθεραπεία

What's new in the management of metastatic bone disease

C. BAVELOU, P. ALTSITZIOGLOU, D. SERENIDIS, P. GAVRIIL, S. SIOUTIS, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Summary

Metastatic bone disease is a common complication of malignant tumours. As cancer treatment improves the overall survival of patients, the number of patients with bone metastases is expected to increase. The treatments for bone metastases include surgery, radiotherapy, and bone-modifying agents, with patients with a short expected prognosis requiring less invasive treatment. Patients with metastatic bone disease show greatly varying primary tumour histology, metastases sites and numbers, and comorbidities. Therefore, randomised clinical trials are indispensable to compare treatments for these patients. This editorial reviews recent findings on the diagnosis and prognosis prediction and discusses the current treatment of patients with metastatic bone disease.

Keywords: Metastatic bone disease, Prognosis, Cancer, Cementoplasty, Radiotherapy, Electrochemotherapy

Εισαγωγή

Οι οστικές μεταστάσεις είναι μία συνήθης επιπλοκή των κακοηθών όγκων. Συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (65-75%), καρκίνο του προστάτη (65-90%), και καρκίνο του πνεύμονα (17-64%) και λιγότερο συχνά σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς (65%), καρκίνο της ουροδόχου κύστης (40%), μελάνωμα (14-45%), καρκίνο του νεφρού (20-25%), και καρκίνο του παχέως εντέρου (10%) [1]. Οι οστικές μεταστάσεις εντοπίζονται συ-

(Από Tsukamoto S, Errani C, Kido A, Mavrogenis AF. What's new in the management of metastatic bone disease. Eur J Orthop Surg Traumatol 2021 Dec;31(8):1547-1555. doi: 10.1007/s00590-021-03136-4. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34643811).

χνότερα στη σπονδυλική στήλη (περίπου 30% των περιπτώσεων), στο μηριαίο οστό (περίπου 25% των περιπτώσεων), και στην πύελο (περίπου 20% των περιπτώσεων) [2]. Καθώς η θεραπεία του καρκίνου βελτιώνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών, ο αριθμός των ασθενών με οστικές μεταστάσεις προβλέπεται να αυξηθεί [3]. Οι θεραπευτικές μέθοδοι των οστικών μεταστάσεων περιλαμβάνουν τη χειρουργική αντιμετώπιση, την αντικοθεραπεία, ή τους οστεο-τροποποιητικούς παράγοντες, με τους ασθενείς με βραχεία πρόγνωση και ευθραυστότητα να απαιτούν λιγότερο επεμβατικές μεθόδους [4]. Ο στόχος της θεραπείας των ασθενών με οστικές μεταστάσεις είναι η ανακούφιση του πόνου και η βελτίωση της ποιότητας ζωής για το υπόλοιπο της ζωής τους. Αυτό το άρθρο κάνει ανασκόπηση πρόσφατων ευρημάτων σχετικά με τη διάγνωση και τον υπολογισμό της πρόγνωσης, και μελετά την σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με οστικές μεταστάσεις.

Διάγνωση

Η αναγνώριση του πρωτοπαθούς όγκου είναι κρίσιμη για την επιλογή της θεραπείας για κάθε πρωτοπαθή όγκο, αν βρεθεί οστική μετάσταση ή παθολογικό κάταγμα σε έναν ασθενή με ιστορικό κακοήθειας. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των οστικών μεταστάσεων από ήδη γνωστούς κακοήθεις όγκους είναι επίσης σημαντική για τη διατήρηση των καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL- activities of daily living) και την ποιότητα ζωής (QOL- quality of life) αυτών των ασθενών.

Οι Lawrenz και συν. μελέτησαν την ικανότητα της PET/CT να εντοπίζει πρωτοπαθείς όγκους σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις άγνωστης προέλευσης, παρά τη συνήθη διαγνωστική προσέγγιση με το ατομικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τις αιματολογικές εξετάσεις, τις ακτινογραφίες θώρακα, την αξονική τομογραφία (CT) του θώρακα, της κοιλίας και της πυέλου, και τη βιοψία των πιο εύκολα προσβάσιμων βλαβών. Από τους 13 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις με άγνωστο πρωτοπαθή όγκο, παρά τη συνήθη διαγνωστική διαδικασία, η PET/CT απέτυχε να αναγνωρίσει τον πρωτοπαθή όγκο σε 12 ασθενείς. Η PET/CT επιβεβαίωσε γνώστο πρωτοπαθή όγκο που είχε αναγνωριστεί από τη συνήθη διαγνωστική διαδικασία σε όλους τους 22 ασθενείς. Συμπερασματικά, η PET/CT είναι απίθανο να αποδώσει καλύτερα από τη συνήθη διαγνωστική διαδικασία στην αναγνώριση των πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις άγνωστης προέλευσης [5].

Οι Zhu και συν. ανέλυσαν δεδομένα από 102 ασθενείς με καρκίνο με μονήρεις οστικές μεταστάσεις, αλλά όχι σπλαχνικές ματαστάσεις, χρησιμοποιώντας PET/CT. Οχτώ ασθενείς είχαν όγκους κεφαλής και τραχήλου (ρινοφάρυγγα, θυρεοειδούς και λάρυγγα, καθώς και κακόηθες μελάνωμα), 59 ασθενείς είχαν καρκίνο στον θώρακα (μαστού, πνεύμονα, οισοφάγου και θύμου αδένα), 17 ασθενείς είχαν καρκίνο στην κοιλιά (στομάχου, ήπατος, παχέως εντέρου και νεφρού), και 18 ασθενείς είχαν καρκίνο στην πύελο (τραχήλου της μήτρας, προστάτη, ωοθηκών, όρχεων, ενδομητρίου, και ουροδόχου κύστης). Οι ασθενείς με όγκους κεφαλής και τραχήλου είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μεταστάσεων στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ), σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς (25% έναντι 2%). Οι ασθενείς με καρκίνο του θώρακα είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μεταστάσεων στα οστά του θώρακα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς (56% έναντι 35%) και οι ασθενείς με καρκίνο στην πύελο είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση πυελικών μεταστάσεων συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς (78% έναντι 27%). Γι' αυτό τον λόγο, οι ασθενείς με μονήρεις οστικές μεταστάσεις και χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν αρχικά μετάσταση σε οστό πλησίον της πρωτοπαθούς βλάβης. Αυτό μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο στην αναγνώριση του πρωτοπαθούς όγκου σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις άγνωστης προέλευσης [6].

Οι Zhang και συν. μελέτησαν 117 ασθενείς με μονήρεις γνωστές κακοήθειες που υπεβλήθησαν σε βιοψία για οστικές βλάβες που παρουσιάστηκαν πρόσφατα [7]. Ανάμεσα σε όλες τις οστικές βλάβες, 18% ήταν καλοήθεις και 3% ήταν νέες κακοήθειες. Οι ασθενείς με κλινικά συμπτώματα ήταν πιο πιθανό να διαγνωστούν με οστικές μεταστάσεις προερχόμενες από γνωστούς κακοήθεις όγκους, σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν κλινικά συμπτώματα (81% έναντι 50%) [7]. Γι' αυτό τον λόγο, στην περίπτωση οστικών βλαβών που έχουν διαγνωσθεί πρόσφατα προτείνεται βιοψία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ώστε να αποφευχθεί λάθος διάγνωση, ενώ η βιοψία πρέπει να αποφεύγεται σε συμπτωματικούς ασθενείς, για μείωση κόστους και κινδύνου [7].

Οι Mutlu και συν. χρησιμοποίησαν CT για να διαφοροδιαγνώσουν πολλαπλό μυέλωμα από άλλες

οστεολυτικές οστικές μεταστάσεις. Περιοχές υψηλού σήματος παρατηρήθηκαν κυρίως σε οστεολυτικές μεταστατικές βλάβες, σε σχέση με βλάβες προερχόμενες από πολλαπλό μυέλωμα (85% έναντι 19%), περιλαμβάνοντας σκλήρυνση πέριξ της βλάβης (39% έναντι 13%), ετερογένειας (60% έναντι 19% σε λήψεις χωρίς σκιαγραφικό, και 81% έναντι 28% σε λήψεις με σκιαγραφικό), και ασαφή όρια (35% έναντι 9%). Πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε πως η παρουσία περιοχής υψηλού σήματος εντός της βλάβης αύξανε την πιθανότητα οστεολυτικής μετάστασης κατά 26 φορές [8]. Οι Li και συν. χρησιμοποίησαν PET/CT για να διαφοροδιαγνώσουν πολλαπλό μυέλωμα από άλλες οστεολυτικές οστικές μεταστάσεις. Η μέγιστη τυποποιημένη τιμή μεταβολσιμού (maximum standardized uptake value-SUVmax) των οστικών βλαβών στο πολλαπλό μυέλωμα (μέση τιμή: 1.6) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των οστικών μεταστάσεων (μέση τιμή: 5.5). Η ιδανική οριακή τιμή (optimal cut-off SUVmax) για να διαφοροδιαγνωστεί το πολλαπλό μυέλωμα από τις οστικές μεταστάσεις ήταν 2.65 (ευαισθησία 86% και ειδικότητα 95%). Η SUVmax της μάζας μαλακών μορίων σε οστικές βλάβες ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή σε καθαρά οστεολυτικές βλάβες. Το ποσοστό ασθενών με μάζα μαλακών μορίων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με οστική μετάσταση, σε σχέση με τους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (7% έναντι 2%). [9].

Πρόγνωση

Οι γιατροί που αναλαμβάνουν ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πρέπει να γνωρίζουν την ακριβή πρόγνωση του ασθενούς και να υπολογίζουν τα οφέλη του χειρουργείου, ώστε να βελτιωθεί η λειτουργία και να ελεγχθεί ο πόνος, έναντι του κινδύνου αυξημένης περιεγχειρητικής θνητότητας [10]. Αν η πρόγνωση αναμένεται να υπερβεί τις 6 εβδομάδες, τότε θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν το ενδεχόμενο χειρουργικής θεραπείας. Οι ασθενείς με πρόγνωση 3-12 μηνών πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με λιγότερο επεμβατικές χειρουργικές μεθόδους που δεν απαιτούν μακροχρόνια αποκατάσταση, ενώ ασθενείς με πρόγνωση άνω των 12 μηνών πρέπει να αντιμετωπίζονται με ριζική εκτομή της οστικής μετάστασης και μακροπρόθεσμη αποκατάσταση, ακολουθούμενη από κατάλληλη φυσικοθεραπεία [11,12].

Οι Anderson και συν. δημιούργησαν ένα μηχανικό μοντέλο για να προβλέπουν την πρόγνωση σε 1, 3, 6, 12, 18 και 24 μήνες σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (https://www.pathfx.org) [13]. Οι Thio και συν. ανέπτυξαν επίσης ένα μηχανικό μοντέλο για την πρόβλεψη της επιβίωσης σε 90 ημέρες και 1 έτος σε ασθενείς με οστική μετάσταση των άκρων (https://sorg-apps.shinyapps.io/extremitymetssurvival/) [14]. Οι Errani και συν. μελέτησαν 159 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις των άκρων που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο. Η ανάλυσή τους αποκάλυψε πως παθολογικά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (≥1.0 mg/dl) και πτωχή πρόγνωση του πρωτοπαθούς όγκου ήταν αρνητικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Καρκίνος μαστού, νεφρού, προστάτη, και θυρεοειδούς είχαν καλή πρόγνωση, ενώ καρκίνος πνεύμονα, άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, ήπατος, παχέως εντέρου, ουροδόχου κύστης, παγκρέατος, στομάχου, οισοφάγου, όρχεων, αμυγδαλής, καθώς και το μελάνωμα και το σάρκωμα είχαν πτωχή πρόγνωση, με κατηγοριοποίηση ως εξής: (Α) καλή πρόγνωση πρωτοπαθούς όγκου και φυσιολογική τιμή CRP με 12μηνη πιθανότητα επιβίωσης 89%, (Β) πτωχή πρόγνωση του πρωτοπαθούς όγκου και φυσιολογική τιμή CRP ή καλή πρόγνωση του πρωτοπαθούς όγκου και παθολογική τιμή CRP με 12μηνη πιθανότητα επιβίωσης 57%, (Γ) πτωχή πρόγνωση του πρωτοπαθούς όγκου και παθολογική τιμή CRP με 12μηνη πιθανότητα επιβίωσης 13% [12].

Οι Ruatta και συν. μελέτησαν αναδρομικά τους προγνωστικούς παράγοντες σε 300 ασθενείς με καρκίνωμα του νεφρού και οστικές μεταστάσεις. Ανέφεραν ότι ασθενείς με σύγχρονη μονήρη οστική μετάσταση (δηλαδή μονήρη οστική μετάσταση χωρίς σπλαχνικές βλάβες στην αρχική διάγνωση του καρκινώματος του νεφρού) είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με περισσότερες μεταστάσεις (40 έναντι 20 μηνών, p<0.001). 73 ασθενείς (24%) είχαν μονήρεις ή πολλαπλές σύγχρονες οστικές μεταστάσεις και οι περισσότεροι ασθενείς (227,76%) ανέπτυξαν οστικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου. Οι ασθενείς με μονήρεις οστικές μεταστάσεις επιβίωσαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τους ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις (28, 18 και 9 μήνες σε ασθενείς με 1, 2-5 και >5 μεταστάσεις αντίστοιχα, p<0.0001). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι πτωχό σκορ κριτηρίων του Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (Πίνακας 1) [15], ριζική εκτομή και σύγχρονη μονήρης οστική μετάσταση

Παράγοντας κινδύνου	
Περίοδος μεταξύ διάγνωσης και θεραπείας	<1 έτος
Αιμοσφαιρίνη	Χαμηλότερη τιμή από το φυσιολογικό εύρος
Γαλακτική δεϋδρογενάση	1.5 x ανώτερου ορίου του φυσιολογικού
Διορθωμένη τιμή ασβεστίου	>10 mg/dL
Karnofsky performance status	<80
Οι ομάδες κινδύνου ορίζονται ως εξής: Καλή: 0 παράγοντες κινδύνου. Ενδιάμεση: 1 ή 2 παράγοντες κινδύνου. Πτωχή: 3, 4 ή 5 παράγοντες κινδύνου.	

Πίν. 1. Κριτήρια Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 2002 [15].

ήταν καλύτερη προγνωστικοί παράγοντες συνολικής επιβίωσης, ενώ οι σπλαχνικές μεταστάσεις ήταν παράγοντας πτωχής πρόγνωσης. Γι' αυτό τον λόγο, αν κατά τη διάρκεια της αρχικής διάγνωσης του καρκινώματος του νεφρού εντοπιστούν μονήρεις οστικές μεταστάσεις χωρίς σπλαχνικές, η ριζική εκτομή της οστικής μετάστασης πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν για την επίτευξη τοπικού ελέγχου του όγκου και την αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Παρηγορητικό χειρουργείο, ακτινοθεραπεία, ή τοπική θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν για τη μείωση του κινδύνου συμβαμάτων που αφορούν τον σκελετό για μεταγενέστερες οστικές μεταστάσεις [16].

Οστικές μεταστάσεις των άκρων

Οι Tanaka και συν. μελέτησαν αναδρομικά 148 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο για μεταστάσεις στο μηριαίο οστό [17]. Η πρόγνωση τους προβλέφθηκε σύμφωνα με τα σκορ Katagiri και αναθεωρημένο Katagiri [18,19]. Η ομάδα χαμηλού κινδύνου υπεβλήθη σε εκτομή της οστικής μετάστασης και αποκατάσταση με πρόθεση, ενώ η ομάδα υψηλού κινδύνου υπεβλήθη σε εσωτερική οστεοσύνθεση και ακτινοθεραπεία. Η επιλογή χειρουργικής μεθόδου στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου εξαρτήθηκε από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τον βαθμό οστικής καταστροφής, και την ακτινοευαισθησία. Το ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 71% στην ομάδα που υπεβλήθη σε εκτομή και αποκατάσταση και 15% στην ομάδα που υπεβλήθη σε εσωτερική οστεοσύνθεση και ακτινοθεραπεία (p<0.001). Το ποσοστό ασθενών χωρίς τοπικές υποτροπές στα 2 και 5 έτη ήταν 88% στην ομάδα της αποκατάστασης με πρόθεση. Παρόλο που το ποσοστό κινητοποίησης ήταν 99% στην ομάδα της αποκατάστασης με πρόθεση και 60% στην ομάδα εσωτερικής οστεοσύνθεσης, ο μέσος χρόνος κινητοποίησης ήταν βραχύτερος για την ομάδα εσωτερικής οστεοσύνθεσης (28 έναντι 23 ημερών, p<0.001) [17].

Οι Philipp και συν. μελέτησαν αναδρομικά 950 ασθενείς με μεταστάσεις του μηριαίου. Σε αυτή τη μελέτη, 38% και 62% των ασθενών υπεβλήθησαν σε προφυλακτική σταθεροποίηση των βλαβών στο μηριαίο και εσωτερική οστεοσύνθεση μετά από παθολογικό κάταγμα, αντίστοιχα [20]. Μετά από προσαρμογή με βάση τη συννοσηρότητα και τον τύπο καρκίνου, οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε προφυλακτική σταθεροποίηση είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εσωτερική οστεοσύνθεση μετά από παθολογικό κάταγμα [20].

Οι Erol και συν. έκαναν αναδρομική μελέτη 130 άκρων σε 115 ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά από εκτομή μετάστασης και αποκατάσταση με πρόθεση με, ή χωρίς τσιμέντο, για μεταστάσεις μακρών οστών [21]. Παρατήρησαν 8 επιπλοκές (6%), συμπεριλαμβανομένης της άσηπτης χαλάρωσης (n=2), της θραύσης του μηριαίου στελέχους (n=2), του περιπροθετικού κατάγματος (n=2), και της λοίμωξης (n=2). Η συχνότητα επιπλοκών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στην ομάδα με και στην ομάδα χωρίς τσιμέντο. Ωστόσο, η ομάδα με τσιμέντο είχε σημαντικά καλύτερα σκορ λειτουργικότητας [21]. Οι Bindels και συν. μελέτησαν αναδρομικά 1090 ασθενείς με μεταστάσεις μακρών οστών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική θεραπεία, 31% των οποίων παρουσίασε μετεγχειρητικές επιπλοκές

Παράγοντας	Βαθμοί
Ολική σωτατεκτομή[α]	4 βαθμοί ανά επίπεδο
Ημισωματεκτομή[α]	3 βαθμοί ανά επίπεδο
Στήριξη πρόσθιας κολώνας (spacer τσιμέντου/ μόσχευμα/ cage)	2 βαθμοί ανά επίπεδο αντικατάστασης σπονδυλικού σώματος/ σωμάτων
Πεταλεκτομή	2 βαθμοί ανά πέταλο
Οπίσθια αποσυμπίεση	2 βαθμοί ανά επίπεδο
Οπίσθια σπονδυλοδεσία	
Ανοικτή	2 βαθμοί ανά επίπεδο
Ελάχιστα επεμβατική	1 βαθμός ανά επίπεδο
Σπονδυλοπλαστική	
Τροποποιητές:	1 βαθμός ανά επίπεδο
Υπεραγγειούμενος πρωτοπαθής όγκος	2 βαθμοί ανά επίπεδο αποσυμπίεσης[α,β]
Χωρίς προεγχειρητικό εμβολισμό	1 βαθμός ανά επίπεδο αποσυμπίεσης[α,β]
[α] Ανεξάρτητα από το είδος προσπέλασης. [β] Υπολογίζονται ξεχωριστά για πρόσθια και οπίσθια αποσυμπίεση	

Πίν. 2. Δείκτης διηθητικότητας σπονδυλικών μεταστάσεων (Spinal Metastasis Invasive Index) [28].

εντός 1 μήνα, που επίσης σχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα στο 1 έτος [22].

Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ταξινομήθηκαν με βάση την παρουσία ή όχι ορμονικών υποδοχέων και ανθρώπινου επιδερμοειδή αυξητικού παράγοντα. Αυτή η ταξινόμηση σχετίστηκε με διαφορές στην πρόγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές για τα διαφορετικά μοριακά προφίλ [23]. Οι ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο έχουν ταχύτερη πρόοδο του όγκου, υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και πτωχότερη διάγνωση [23]. Οι Belzarena και συν. συνέκριναν τα ποσοστά επαναληπτικού χειρουργείου με ενδομυελική ήλωση για παθολογικά ή επαπειλούμενα κατάγματα λόγω μεταστάσεων σε μακρά οστά, μεταξύ των τριπλά αρνητικών και των θετικών για υποδοχείς ομάδων, και παρατήρησαν ποσοστά επανεπεμβάσεων 17% και 12% αντίστοιχα, χωρίς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι αιτίες επανεπέμβασης ήταν η πρόοδος της νόσου (43%), η μη πόρωση (29%), και το χειρουργικό λάθος (29%) [23].

Οστικές μεταστάσεις στην σπονδυλική στήλη

Οι Park και συν. συνέκριναν την πρόγνωση μεταξύ ασθενών με μεταστάσεις στη ΣΣ ως πρώτο σύμπτωμα κακοήθειας και ασθενών που είχαν ήδη λάβει θεραπεία για πρωτοπαθείς κακοήθειες και μεταγενέστερα εμφάνισαν μεταστάσεις στη ΣΣ [24]. Η ομάδα με μεταστάσεις στη ΣΣ ως πρώτο σύμπτωμα κακοήθειας εμφάνισε σημαντικά μακρύτερη επιβίωση από την ομάδα που εμφάνισε μεταστάσεις στη ΣΣ μετά τη θεραπεία της πρωτοπαθούς κακοήθειας (μέση τιμή 23 έναντι 15.5 μηνών) [24].

Οι Kanda και συν. ανέλυσε 101 ασθενείς με μεταστάσεις στη ΣΣ που υπεβλήθησαν σε οπίσθια αποσυμπίεση και σταθεροποίηση. Το Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ο δείκτης Barthel και το σκορ EuroQol-5 βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε περίπου 90% των ασθενών κάθε ομάδας. Ωστόσο, τα ίδια σκορ επιδεινώθηκαν στη συνέχεια σε μερικούς ασθενείς, με σημαντικά μεγαλύτερη επιδείνωση του EQ-5D σε ασθενείς >70 ετών, σε σύγκριση με ασθενείς <70 ετών [25].

Οι Pranata και συν. πραγματοποίησαν μία συστηματική μελέτη των αποτελεσμάτων ελάχιστα επεμβατικής σπονδυλοδεσίας με ή χωρίς αποσυμπίεση, έναντι της κλασσικής ανοικτής σπονδυλοδεσίας με ή χωρίς αποσυμπίεση για τη θεραπεία οστικών μεταστάσεων της ΣΣ. Η ελάχιστα επεμβατική μέθοδος

Παράγοντας	Βαθμοί
Ηλικία ≥70 ετών	1
Υπαλβουμιναιμία (<3.5 g/dL)	1
Πτωχό προεγχειρητικό λειτουργικό status (Karnofsky ≤40%)	1
Frankel Grade A-C στη διάγνωση	1
Πολυεπίπεδη νόσος (≥2 συνεχόμενα σπονδυλικά σώματα)	1

Πίν. 3. Σκορ εκτίμησης της θνητότητας στην ογκολογία της σπονδυλικής στήλης (The Spine Oncology Morbidity Assessment Score) [29].

παρουσίασε λιγότερες επιπλοκές, μικρότερη αιμορραγία, χαμηλότερα ποσοστά μεταγγίσεων, και μειωμένο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με την κλασσική ανοικτή μέθοδο. Η νευρολογική βελτίωση και ο χρόνος χειρουργείου δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες [26].

Οι Zaborovskii και συν. συνέκριναν την διεγχειρητική και μετεγχειρητική απώλεια αίματος μεταξύ ομάδων προεγχειρητικού εμβολισμού και διεγχειρητικής αιμόστασης με gelatine-thrombin matrix που υπεβλήθησαν σε παρηγορητική αποσυμπίεση για μεταστάσεις στη ΣΣ από καρκίνωμα νεφρού. Η μέση διεγχειρητική απώλεια αίματος στην ομάδα ασθενών προεγχειρητικού εμβολισμού ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από αυτή στην ομάδα αιμόστασης με διεγχειρητική χρήση gelatine-thrombin matrix (1275 έναντι 1400 mL). Η μετεγχειρητική παροχέτευση στην ομάδα του προεγχειρητικού εμβολισμού ήταν σημαντικά χαμηλότερη (250 έναντι 500 mL) [27]. Οι Kumar και συν. ανέπτυξαν τον Δείκτη Διηθητικότητας Σπονδυλικών Μεταστάσεων (Spinal Metastasis Invasiveness Index) ώστε να προβλέψουν τη διεγχειρητική απώλεια αίματος και τη διάρκεια του χειρουργείου για οστικές μεταστάσεις στη ΣΣ (Πίνακας 2) [28]. Για κάθε μονάδα αύξησης του σκορ, ο μέσος όγκος απώλειας αίματος αυξανόταν κατά 42 mL και ο μέσος χειρουργικός χρόνος αυξανόταν κατά 5 λεπτά [28].

Οι De la Garza Ramos και συν. ανέπτυξαν το Σκορ Εκτίμησης της Θνητότητας για την Ογκολογίας της ΣΣ (Spine Oncology Morbidity Assessment Score) ώστε να προβλέψουν τη συχνότητα των επιπλοκών εντός 30 ημερών μετά από χειρουργείο για οστικές μεταστάσεις στη ΣΣ (Πίνακας 3) [29]. Οι μείζονες επιπλοκές περιελάμβαναν καρδιολογικές επιπλοκές, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), επαναδιασωλήνωση, φλεγμονή του τραύματος ή ενδοσπονδυλικό απόστημα που έχρηζε επαναληπτικού χειρουργείου, επισκληρίδιο αιμάτωμα, και πνευμονική εμβολή. Η συχνότητα των επιπλοκών εντός 30 ημερών από το χειρουργείο ήταν 5%, 30%, 54%, και 65% σε ασθενείς με σκορ 0, 1, 2, και 3 βαθμών αντίστοιχα [29].

Οι Groot και συν. ερεύνησαν τη συχνότητα και τους παράγοντες που σχετίζονταν με συμπτωματική φλεβοθρόμβωση (venous thromboembolism- VTE) σε 637 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο για οστικές μεταστάσεις στη ΣΣ. Συνήθως, 40 mg ενοξαπαρίνης ή 5000 IU υποδόριας ηπαρίνης χορηγούνταν κάθε 12 ώρες εώς και 14 ημέρες για την πρόληψη θρόμβωσης. Συνολικά, 11% των ασθενών παρουσίασε συμπτωματική VTE και 6% παρουσίασε πνευμονική εμβολή, που για 1.3% των ασθενών ήταν θανατηφόρα. Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο μακρύτερος χρόνος χειρουργείου σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική VTE (odds ratio: 1.15 για κάθε επιπρόσθετη ώρα χειρουργείου, 95% confidence interval-CI, 1.04-1.28, p=0.009). Οι ασθενείς με συμπτωματική VTE είχαν πτωχότερη πρόγνωση στο 1 έτος από τους ασθενείς χωρίς VTE (38%, 95% CI, 27-49 έναντι 47%, 95% CI, 42-51, p=0.044). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών του τραύματος και της χρήσης αντιθρομβωτικών παραγόντων (odds ratio, 1.34, 95% CI, 0.62-2.90, p=0.459) [30].

Οι Tekin και συν. ανέλυσαν αναδρομικά 42 ασθενείς με παθολογικά κατάγματα λόγω σπονδυλικών μεταστάσεων, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική σπονδυλοπλαστική [31]. Μετά από τη διαδερμική σπονδυλοπλαστική , τα σκορ VAS και Oswestry Disability Index, που είναι δείκτες ποιότητας ζωής, ήταν σημαντικά βελτιωμένα σε σχέση με τα προεγχειρητικά [31]. Οι Sun και συν. πραγματοποίησαν

συστηματική μελέτη των αποτελεσμάτων μετά από διαδερμική θερμοκαυτηρίαση και τσιμεντοπλαστική των οστικών μεταστάσεων. Ανέφεραν αλλαγές στη μέση τιμή των σκορ πόνου στη 1 ημέρα, 1 εβδομάδα, 4 εβδομάδες, 12 εβδομάδες, και 24 εβδομαδες κατόπιν θεραπείας, κατά -3.90, -4.55, -4.78, -5.16 και -5.91 αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος διαφυγής τσιμέντου ήταν 0.10 [32].

Οι Balestino και συν. έκαναν ιστολογική εξέταση χειρουργικών παρασκευασμάτων από 3 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ριζική εκτομή για υποτροπιάζουσες σπονδυλικές μεταστάσεις, για τις οποίες πριν είχε γίνει διαδερμική σπονδυλοπαλστική. Δεν παρατηρήθηκε νέκρωση του όγκου που προκαλείται από τσιμέντο σε κανένα από τα τρία δείγματα. Η διαδερμική σπονδυλοπλαστική φάνηκε να έχει σταθεροποιητικό αποτέλεσμα στη ΣΣ αλλά όχι και αποτέλεσμα κατά του όγκου. Γι' αυτό τον λόγο, η ακτινοθεραπεία ή η εκτομή πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν για τον τοπικό έλεγχο του όγκου [33].

Οστικές μετάστασεις πυέλου

Οι Houdek και συν. συνέκριναν τα αποτελέσματα μεταξύ υψηλά πορώδους ατσίμεντης κοτυλιαίας πρόθεσης από ταντάλιο (37 περιπτώσεις) και της τροποποιημένης επέμβασης Harrington (78 περιπτώσεις) για μεταστάσεις στην κοτύλη. Τα περιστατικά που υπεβλήθησαν σε αποκάσταση τύπου Harrington ήταν πιθανότερο να χρειαστούν επανεπέμβαση, σε σχέση με τα περιστατικά αποκατάστασης με ταντάλιο (hazard ratio [HR], 4.59, p=0.003). Η συνολική επίπτωση αναθεώρησης της κοτυλαίας πρόθεσης στα 10 έτη λόγω χαλάρωσης ήταν 9.6% στην ομάδα αποκατάστασης τύπου Harrington και 0% στην ομάδα αποκατάστασης με ταντάλιο (p=0.090). Μετά την αποκατάσταση, το μέσο Harris hip score βελτιώθηκε σημαντικά (31-67 points, p<0.001), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p=0.290) [34]. Ωστόσο, οι ανοικτές επεμβάσεις για μεταστάσεις στην κοτύλη προκαλούν μεγάλη απώλεια αίματος και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων, εξαρθρήματος, και χαλάρωσης. Οι λιγότερο επεμβατικές διαδερμικές μέθοδοι είναι προτιμότερες για ευάλωτους ασθενείς με βραχεία πρόγνωση [35].

Οι Tarawneh και συν. έκαναν μια συστηματική μελέτη της βιβλιογραφίας όσον αφορά τα αποτελέσματα της ιεροπλαστικής για μεταστάσεις στο ιερό οστό. Συμπεριέλαβαν 7 μελέτες με 107 ασθενείς, που έδειξαν ότι ένα μέσο προεγχειρητικό VAS σκορ 8.4 cm (εύρος 6.9-9.3 cm) βελτιώθηκε σημαντικά μετεγχειρητικά με τιμή 3.0 cm (εύρος 1.12-4.7 cm) (p<0.001). Η πιο συχνή επιπλοκή ήταν η διαφυγή τσιμέντου (25%), ενώ δεν παρατηρήθηκαν νευρολογικές ή άλλες επιπλοκές [36].

Οι Moser και συν. ανέφεραν αποτελέσματα από 44 μεταστάσεις στην πύελο σε 40 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τσιμεντοπλαστική. Η μέση διάμετρος της βλάβης ήταν 43 mm, και 14 βλάβες είχαν παθολογικά κατάγματα. Οι εντοπίσεις των οστικών μεταστάσεων ήταν στην κοτύλη (n=30, 68%), στο λαγόνιο οστό (n=4, 9%), στο ιερό οστό (n=3, 7%), ή σε ολόκληρη την ημιπύελο (n=7, 15.9%). Η τσιμεντοπλαστική δεν είχε ένδειξη σε περιπτώσεις βλαβών με εκτεταμένη οστική καταστροφή του πυελικού δακτυλίου και κατάγματα της κοτύλης με σημαντικό εξάρθρημα και σοβαρή αρθροκατάδυση της μηριαίας κεφαλής. Η μέση ποσότητα εγχυόμενου τσιμέντου ήταν 10 mL και το ποσοστό πλήρωσης με τσιμέντο ήταν 55%. Ασυμπτωματική διαφυγή τσιμέντου συνέβη σε 20 βλάβες (46%). Ενώ το μέσο VAS σκορ βελτιώθηκε σημαντικά από 8.4 cm σε 4.6 cm, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ βελτίωσης του πόνου και ποσοστού πλήρωσης με τσιμέντο [37].

Οι Hesler και συν. διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για παρόξυνση των καταγμάτων κοτύλης μετά από διαδερμική τσιμεντοπλαστική για μεταστάσεις στην κοτύλη. Από τους 111 ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε διαδερμική τσιμεντοπλαστική, οι 4 εμφάνισαν επιδείνωση των καταγμάτων στην κοτύλη και 14 παρουσίασαν νέα κατάγματα κοτύλης. Σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση, η πλήρωση όλων των μεταστάσεων στην κοτύλη με τσιμέντο ήταν ο μόνος παράγοντας που σχετιζόταν με μειωμένο κίνδυνο για παρόξυνση των καταγμάτων της κοτύλης (hazard ratio=3.8, p=0.031) [38].

Οι Yang και συν. τοποθέτησαν διαδερμικά 3 αυλοφόρους κοχλίες σε τρίγωνο σχηματισμό υπό ακτινοσκόπηση, για την στήριξη στης κοτύλης μετά από οστική κατασροφή λόγω οστικών μεταστάσεων σε 20 ασθενείς [39]. 18 (90%) και 2 (10%) ασθενείς είχαν βλάβες τάξης III και II κατά Harrington, αντίστοιχα (Πίνακας 4) [40]. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 2.3 ώρες. Δεν απαιτήθηκε μετάγγιση αίματος. 3 μήνες μετά το χειρουργείο υπήρξε σημαντική βελτίωση στον πόνο, όπως εκτιμήθηκε από το VAS σκορ και τη λειτουργικότητα, όπως εκτιμήθηκε από το Eastern Cooperative Oncology Group σκορ. Στην τελευταία

Κατηγορία	Περιγραφή
I	Ο έξω φλοιός και τα άνω και έξω τμήματα των τοιχωμάτων δεν έχουν προσβληθεί
II	Τα έσω τμήματα των τοιχωμάτων είναι ανεπαρκή
III	Οι έξω φλοιοί και τα άνω τμήματα των τοιχωμάτων είναι ανεπαρκή
IV	Εκτομή είναι απαραίτητη για τη θεραπεία

Πίν. 4. Ταξινόμηση Harrington για οστικές μεταστάσεις στην κοτύλη [40].

επανεκτίμηση, μόνο 3 από τους 16 ασθενείς που είχαν επιζήσει, χρησιμοποιούσαν οπιοειδή για τον πόνο. Ολική αρθροπλαστική ισχίου πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς (20%), χρησιμοποιώντας προγενέστερα τοποθετημένους κοχλίες για την στήριξη τσιμεντόνιας πρόθεσης και χωρίς τη χρήση cage. Δεν παρατηρήθηκε χαλάρωση ή θραύση προθέσεων [39]. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή απαιτεί μία δύσκολη τεχνική, παρόλο που το στήσιμο του χειρουργείου και ο εξοπλισμός είναι απλά.

Οι Roux και συν. τοποθέτησαν έναν κοχλία με τσιμέντο υπό ακτινοσκόπηση και καθοδήγηση με CT, για παθολογικά κατάγματα λόγω μεταστάσεων στην πύελο σε 100 ασθενείς. Από τις 107 επεμβάσεις, οι 104 (97%) ήταν επιτυχημένες, με μία μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 2 ημερών. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 108 λεπτά. 14 ασθενείς παρουσίασαν επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου τοπικού άλγους για περισσότερο από 48 ώρες (n=5), αιματώματος (n=3), επιδείνωσης του κατάγματος παρά την οστεοσύνθεση (n=2), λοίμωξης (n=1), διασπορά του όγκου (n=1), και λάθος τοποθέτηση κοχλία (n=2). Το μέσο σκορ πόνου numeric rating scale pain score βελτιώθηκε σημαντικά από 6.1 σε 2.1 εντός 6 εβδομάδων [41].

Ακτινοθεραπεία

Οι Van de Ven και συν. συνέκριναν τα αποτελέσματα συμβατικής ακτινοθεραπείας (66 ασθενείς) και στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (65 ασθενείς) σε 131 ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο σε μία προοπτική μελέτη κοορτής PRESENT. Η ολιγομεταστατική νόσος ορίστηκε ως παρουσία ≤5 μεταστατικών βλαβών σε ≤3 όργανα. Ανακούφιση του άλγους παρατηρήθηκε σε ποσοστό 81% και 84% στις ομάδες της συμβατικής και της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας αντίστοιχα, με μέσο χρόνο για ανακούφιση του άλγους τις 23 εβδομάδες (εύρος 1-58) και τις 24 εβδομάδες (εύρος 0-50), αντίστοιχα. Επαναληπτική ακτινοθεραπεία απαιτήθηκε σε 33% των ασθενών της ομάδας της συμβατικής ακτινοθεραπείας, σε σύγκριση με το 5% των ασθενών στην ομάδα της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες [42].

Οι Kim και συν. μελέτησαν 530 ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία για οστικές μεταστάσεις από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ). Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι η κλινική κατάσταση, η κατάταξη Child-Pugh, οι εξωοστικές μεταστάσεις, η κατάταξη του πρωτοπαθούς ΗΚΚ, τα επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης, και η δόση ακτινοθεραπείας ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για δόσεις ακτινοβολίας άνω και κάτω των 60 Gy ήταν 8.1 και 4.4 μήνες, αντίστοιχα. Ο καυτηριασμός με ακτινοθεραπεία (≥60 Gy) βελτίωσε τη συνολική επιβίωση και το άλγος σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από ΗΚΚ [43].

Η ακτινοθεραπεία θεωρείται η καλύτερη μη επεμβατική μέθοδος για τη θεραπεία του άλγους που σχετίζεται με οστικές μεταστάσεις και επιτυγχάνει ανακούφιση του άλγους σε 50-80% των ασθενών, με πλήρη ανακούφιση του άλγους σε 30% των περιπτώσεων. Ωστόσο, η ακτινοραπεία έχει τους εξής περιορισμούς. Πρώτον, είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι οστικών μεταστάσεων από ΗΚΚ και μελάνωμα. Δεύτερον, υπάρχει μία λανθάνουσα περίοδος 1-2 εβδομάδων από το τέλος της θεραπείας εώς την ανακούφιση του άλγους. Τρίτον, αν η μέγιστη δόση ακτινοβολίας ξεπεραστεί, μπορεί να μην είναι δυνατή η επαναληπτική ακτινοθεραπεία για υποτροπιάζον άλγος. Και τέλος, η ακτινοθεραπεία δεν προκαλεί άμεσες αλλοιώσεις οστεοσκλήρυνσης [44]. Στις παραπάνω περιπτώσεις, οι επεμβατικές τεχνικές ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένων του εμβολισμού,

της ηλεκτροχημειοθεραπείας,του εστιασμένου υπερήχου υψηλών τεχνικών υπό καθοδήγηση με MRI, της τσιμεντοπλαστικής, και του θερμοκαυτηριασμού, μπορεί να είναι καλές θεραπευτικές επιλογές για άλγος που σχετίζεται με οστικές μεταστάσεις.

Διφωσφονικά και δενοσουμάμπη

Οι Jiang και συν. πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (7201 ασθενείς) ώστε να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δενοσουμάμπης και του ζολενδρονικού οξέος σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Η δενοσουμάμπη ήταν ανώτερη του ζολενδρονικού οξέος όσον αφορά τον χρόνο για το πρώτο σύμβαμα σχετιζόμενο με τον σκελετό και από το πρώτο εώς το επόμενο σύμβαμα. Η δενοσουμάμπη είχε χαμηλότερη επίπτωση νεφροτοξικότητας και αντίδρασης οξείας φάσης, σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ, αλλά υψηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας και οστεονέκρωσης της γνάθου. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση ή τον χρόνο εξέλιξης της νόσου, μεταξύ δενοσουμάμπης και ζολενδρονικού οξέος [45].

Οι Okuma και συν. εξέτασαν παράγοντες που σχετίζονταν με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου σε 123 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που έλαβαν 120 mg δενοσουμάμπης τουλάχιστον δύο φορές κάθε 4 εβδομάδες. 14 από τους 123 ασθενείς (11%) παρουσίασαν οστεονέκρωση της γνάθου με μέση διάρκεια θεραπείας 4 μήνες (εύρος 2-52 μήνες). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η χορήγηση ορμονοθεραπείας, η χημειοθεραπεία, και/ή η στοχευμένη θεραπεία και η παρουσία περιοδοντίτιδας κορυφής ήταν ανεξάρτητοι επιβαρυντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου. Γι' αυτό τον λόγο, εξέταση από οδοντίατρο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη για οστικές μεταστάσεις [46].

Οι Ikesue και συν. μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου σε 374 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που ελάμβαναν δενοσουμάμπη ή ζολενδρονικό οξύ. Συνολικά, 9% των ασθενών παρουσίασε οστεονέκρωση της γνάθου, με σημαντικά αυξημένη επίπτωση στην ομάδα της δενοσουμάμπης σε σχέση με την ομάδα του ζολενδρονικού οξέος (27/215 [13%] έναντι 7/159 [4%]). Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με δενοσουμάμπη, ηλικία ≥65 ετών, και εξαγωγή οδόντος πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με οστεο-τροποποιητικό παράγοντα σχετίζονταν σημαντικά με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου. Ο χρόνος για την ίαση της οστεονέκρωσης της γνάθου ήταν σημαντικά βραχύτερος σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ [47].

Ηλεκτροχημειοθεραπεία

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία είναι ένας συνδυασμός ηλεκτρικών παλμών και ενδοφλέβιας έγχυσης χημειοθεραπευτικών παραγόντων [48]. Ενώ η μεμβράνη των κυττάρων είναι ελάχιστα ή καθόλου διαπερατή, οι ηλεκτρικοί παλμοί προκαλούν διάνοιξη των διαμεμβρανικών καναλιών, μέσω των οποίων οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες εισέρχονται στο κύτταρο και ενισχύουν τοπικές κυτταροτοξικές επιδράσεις [49,50]. Οι Campanacci και συν. πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε 102 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που έλαβαν ηλεκτροχημειοθεραπεία. Η ανταπόκριση την θεραπεία σύμφωνα με τα κριτήρια Response Evaluation Criteria in Solid Tumours περιελάμβανε 40% των περιστατικών με αντικειμενική ανταπόκριση, 51% με σταθερή νόσο, και 9% με προοδευτική νόσο. Η διάγνωση με καρκίνο του μαστού και το performance status 0-1 σχετίζονταν σημαντικά με αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια την παρακολούθησης, παρατηρήθηκαν σημαντική μείωση του άλγους και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής [51].

Συμπεράσματα

Για πρόσφατα διεγνωσμένες οστικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας κακοηθών όγκων, προτείνεται άμεση βιοψία των ασυμπτωματικών βλαβών για αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης. Ωστόσο, η βιοψία των συμπτωματικών βλαβών θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί αυτές οι βλάβες είναι πιθανότερο να είναι οστικές μεταστάσεις από γνωστές κακοήθειες. Για τους περισσότερους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, το παρηγορητικό χειρουργείο, η ακτινοθεραπεία, ή η τοπική θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον σκελετό. Η εκτομή οστικών μεταστάσεων μπορεί να αυξήσει τη συνολική επιβίωση, μόνο αν στην αρχική διάγνωση ασθενών με όγκους με ευνοϊκή ιστολογία, όπως το HKK,

παρουσιάζονται μονήρεις οστικές μεταστάσεις χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις ποκίλλουν σημαντικά όσον αφορά τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, την εντόπιση και τον αριθμό των εντοπίσεων, και τη συννοσηρότητα. Γι΄αυτό τον λόγο, τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για τη σύγκριση μεταξύ των θεραπευτικών μεθόδων για τις οστικές μεταστάσεις. Αναμένουμε αποτελέσματα τέτοιων ερευνών, που θα συγκρίνουν τη χειρουργική αντιμετώπιση, την ακτινοθεραπεία και τις ελάχιστα επεμβατικές διαδερμικές μεθόδους.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Sousa S, Clézardin P (2018). Bone-targeted therapies in cancer-induced bone disease. Calcif Tissue Int 102:227–250. https://doi.org/10.1007/s00223-017-0353-5
2. Campanacci M (1999). Bone and soft tissue tumors, 2nd ed. Springer-Verlag, New York, pp 755–758
3. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, Stryker S, Pinzone JJ, Acquavella JF, Arneson TJ (2012). Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. Clin Epidemiol 4:87–93. https://doi.org/10.2147/CLEP.S28339
4. Bollen L, Dijkstra SPD, Bartels RHMA, de Graeff A, Poelma DLH, Brouwer T, Algra PR, Kuijlen JMA, Minnema MC, Nijboer C, Rolf C, Sluis T, Terheggen MAMB, van der Togt-van Leeuwen ACM, van der Linden YM, Taal W (2018). Clinical management of spinal metastases-The Dutch national guideline. Eur J Cancer 104:81 https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.028
5. Lawrenz JM, Gordon J, George J, Haben C, Rubin BP, Ilaslan H, Mesko NW, Nystrom LM (2020). Does PET/CT aid in detecting primary carcinoma in patients with skeletal metastases of unknown primary? Clin Orthop Relat Res 478:2451–2457. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001241
6. Zhu M, Liu X, Qu Y, Hu S, Zhang Y, Li W, Zhou X, Yang H, Zhou L, Wang Q, Hou Y, Chen Y, Wang Y, Wang Y, Lu Z, Luo Z, Hu X (2019). Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis. J Bone Oncol 15:100219. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100219
7. Zhang L, Wang Y, Gu Y, Hou Y, Chen Z (2019). The need for bone biopsies in the diagnosis of new bone lesions in patients with a known primary malignancy: A comparative review of 117 biopsy cases. J Bone Oncol 14:100213. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.100213
8. Mutlu U, Balci A, Özsan GH, Özkal S, Şeyhanli A, Özgül HA (2020). Computed tomography characteristics of multiple myeloma and other osteolytic metastatic bone lesions. Acta Radiol:284185120977035. https://doi.org/10.1177/0284185120977035
9. Li X, Wu N, Zhang W, Liu Y, Ming Y (2020). Differential diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in osteolytic lesions. J Bone Oncol 24:100302. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100302
10. Schoenfeld AJ, Le HV, Marjoua Y, Leonard DA, Belmont PJ, Bono CM, Harris MB (2016). Assessing the utility of a clinical prediction score regarding 30-day morbidity and mortality following metastatic spinal surgery: The New England Spinal Metastasis Score (NESMS). Spine J 16:482–490. https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.09.043
11. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, Baldini N, Donati D (2017). Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. Eur J Orthop Surg Traumatol 27:205–211. https://doi.org/10.1007/s00590-016-1857-9
12. Errani C, Cosentino M, Ciani G, Ferra L, Alfaro PA, Bordini B, Donati DM (2021). C 337 -reactive protein and tumour diagnosis predict survival in patients treated surgically for long bone metastases. Int Orthop 45:1337–1346. https://doi.org/10.1007/s00264-020-04921-2

13. Anderson AB, Wedin R, Fabbri N, Boland P, Healey J, Forsberg JA (2020). External Validation of PATHFx Version 3.0 in Patients Treated Surgically and Nonsurgically for Symptomatic Skeletal Metastases. In: Clin Orthop Relat Res version 3.0 478:808–818. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001081
14. Thio QCBS, Karhade AV, Bindels BJJ, Ogink PT, Bramer JAM, Ferrone ML, Calderón SL, Raskin KA, Schwab JH (2020). Development and internal validation of machine learning algorithms for preoperative survival prediction of extremity metastatic disease. Clin Orthop Relat Res 478:322–333. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000997
15. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2002). Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20:289–296. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.289
16. Ruatta F, Derosa L, Escudier B, Colomba E, Guida A, Baciarello G, Loriot Y, Fizazi K, Albiges L (2019). Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: Experience from a large cancer centre. Eur J Cancer 107:79–85. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.023
17. Tanaka A, Katagiri H, Murata H, Wasa J, Miyagi M, Honda Y, Takahashi M (2020). Surgery for femoral metastases. Bone Joint J 102–B:285–292. https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-0976.R1
18. Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, Nishimura T, Asakura H, Ogawa H (2014). New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. Cancer Med 3:1359–1367. https://doi.org/10.1002/cam4.292
19. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K (2005). Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg Br 87:698–703. https://doi.org/10.1302/0301620X.87B5.15185
20. Philipp TC, Mikula JD, Doung YC, Gundle KR (2020). Is there an association between prophylactic femur stabilization and survival in patients with metastatic bone disease? Clin Orthop Relat Res 478:540–546. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000803
21. Erol B, Saglam F (2021). Are cemented endoprosthetic reconstructions superior to uncemented endoprostheses in terms of postoperative outcomes and complications in patients with extremity-located bone metastasis scheduled for adjuvant radiotherapy? J Arthroplasty 36:1160–1167. https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.09.026
22. Bindels BJJ, Thio QCBS, Raskin KA, Ferrone ML, Lozano Calderón SA, Schwab JH (2020). Thirty-day postoperative complications after surgery for metastatic long bone disease are associated with higher mortality at 1 year. Clin Orthop Relat Res 478:306–318. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001036
23. Belzarena AC, Binitie O, Letson D, Joyce DM (2021). Intramedullary rod failure in metastatic breast cancer: Do triple negative cancer patients have more revision surgery? J Bone Oncol 28:100358. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100358
24. Park JS, Park SJ, Lee CS (2019). Incidence and prognosis of patients with spinal metastasis as the initial manifestation of malignancy: Analysis of 338 patients undergoing surgical treatment. Bone Joint J 101 B:1379–1384. https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B11.BJJ-2018-1600.R2
25. Kanda Y, Kakutani K, Sakai Y, Yurube T, Miyazaki S, Takada T, Hoshino 377 Y, Kuroda R (2020). Prospective cohort study of surgical outcome for spinal metastases in patients aged 70 years or older. Bone Joint J 102–B:1709–1716. https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B12.BJJ-2020-0566.R1
26. Pranata R, Lim MA, Vania R, Bagus Mahadewa TG (2021). Minimal Invasive Surgery Instrumented Fusion versus Conventional Open Surgical Instrumented Fusion for the Treatment of Spinal metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. World Neurosurg 148:e264–e274. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.130
27. Zaborovskii N, Ptashnikov D, Mikaylov D, Masevnin S, Smekalenkov O (2018). Preoperative embolization and local hemostatic agents in palliative decompression surgery for spinal metastases of renal cell carcinoma. Eur J

Orthop Surg Traumatol 28:1047–1052. https://doi.org/10.1007/s00590-018-2162-6
28. Kumar N, Ramos MRD, Patel R, Tan BWL, Lopez KG, Nolan CP, Kumar A, Kumar DS, Liu G, Benneker LM (2021). The "spinal metastasis invasiveness index": A novel scoring system to assess surgical invasiveness. Spine (Phila Pa 1976) 46:478–485. https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003823
29. De la Garza Ramos R, Benton JA, Gelfand Y, Echt M, Hamad MK, Kinon MD, Yanamadala V, Yassari R (2021). A novel clinical scoring system for perioperative morbidity in metastatic spinal tumor surgery: The spine oncology morbidity assessment score. Spine (Phila Pa 1976) 46:E161–E166. https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003733
30. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH (2019). High risk of symptomatic venous thromboembolism after surgery for spine metastatic bone lesions: A retrospective study. Clin Orthop Relat Res 477:1674–1686. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000733
31. Tekin SB, Karslı B, Büyükbebeci O, Demir İH, Gökalp AY, Kılınçoğlu V (2020). How do vertebroplasty and kyphoplasty affect the quality of life of patients with multiple myeloma spinal metastasis? Eur J Orthop Surg Traumatol 30:1447–1451. https://doi.org/10.1007/s00590-020-02721-3
32. Sun Y, Zhang H, Xu HR, Liu JZ, Pan J, Zhai HZ, Lu CY, Zhao X, Chen YQ, Zhou LL, Yu J, Han J (2019). Analgesia of percutaneous thermal ablation plus cementoplasty for cancer bone metastases. J Bone Oncol 19:100266. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100266
33. Balestrino A, Boriani S, Cecchinato R, Parafioriti A, Gambarotti M, Gasbarrini A (2020). Vertebroplasty shows no antitumoral effect on vertebral metastasis: A case-based study on anatomopathological examinations. Eur Spine J 29:3157–3162. https://doi.org/10.1007/s00586-020-06555-9
34. Houdek MT, Ferguson PC, Abdel MP, Griffin AM, Hevesi M, Perry KI, Rose PS, Wunder JS, Lewallen DG (2020). Comparison of porous tantalum acetabular implants and Harrington reconstruction for metastatic disease of the acetabulum. J Bone Joint Surg Am 102:1239–1247. https://doi.org/10.2106/JBJS.19.01189
35. Gazendam A, Axelrod D, Wilson D, Ghert M (2021). Emerging concepts in the surgical management of peri acetabular metastatic bone disease. Curr Oncol 28:2731–2740. https://doi.org/10.3390/curroncol28040238
36. Tarawneh AM, Sabou S, AlKalbani S, Pasku D, Quraishi NA (2020). Clinical outcomes of sacroplasty for metastatic sacral tumours: A systematic review and meta-analysis. Eur Spine J 29:3116–3122. https://doi.org/10.1007/s00586-020-06562-w
37. Moser TP, Onate M, Achour K, Freire V (2019). Cementoplasty of pelvic bone metastases: Systematic assessment of lesion filling and other factors that could affect the clinical outcomes. Skelet Radiol 48:1345 1355. https://doi.org/10.1007/s00256-019-3156-0
38. Hesler MC, Buy X, Catena V, Brouste V, Kind M, Palussière J, Crombé A (2019) As 417 sessment of risk factors for occurrence or worsening of acetabular fracture following percutaneous cementoplasty of acetabulum malignancies. Eur J Radiol 120:108694. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108694
39. Yang R, Goch A, Murphy D, Wang J, Charubhumi V, Fox J, Sen M, Hoang B, Geller D (2020). A novel tripod percutaneous reconstruction technique in periacetabular lesions caused by metastatic cancer. J Bone Join Surg Am 102:592–599. https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00936
40. Harrington KD (1981). The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. J Bone Joint Surg Am 63:653–664. DOI: 10.2106/00004623-198163040-00017
41. Roux C, Tselikas L, Yevich S, Sandes Solha R, Hakime A, Teriitehau C, Gravel G, de Baere T, Deschamps F (2019) Fluoroscopy and cone-beam CT-guided fixation by internal cemented screw for pathologic pelvic fractures. Radiology 290:418–425. https://doi.org/10.1148/radiol.2018181105
42. van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, Kasperts N, Eppinga W, Peters M, Verkooijen H, van der Velden J (2020). Patient-reported outcomes of oligometastatic patients after

conventional or stereotactic radiation therapy to bone metastases: An analysis of the PRESENT cohort. Int J Radiat Oncol Biol Phys 107:39–47. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.041

43. Kim TH, Park S, Rim CH, Choi C, Seong J (2021). Improved oncologic outcomes by ablative radiotherapy in patients with bone metastasis from hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 147:2693–2700. https://doi.org/10.1007/s00432-021-03553-2
44. Chen-Xu S, Martel-Villagrán J, Bueno-Horcajadas Á (2021). Percutaneous management of bone metastases: State of the art. Radiol (Engl Ed) 63:345–357. https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2021.02.006
45. Jiang L, Cui X, Ma H, Tang X (2021). Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. J Orthop Surg Res 16:400. https://doi.org/10.1186/s13018-021-02554-8
46. Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y, Karino M, Suzuki R, Kanno T (2020). A retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers. Cancers Basel 12:E1209. https://doi.org/10.3390/cancers12051209
47. Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, Yamamoto S, Takenobu T, Tomii K, Kawakita M, Katoh H, Ishikawa T, Yasui H, Hashida T (2021). Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. Support Care Cancer 29:4763–4772. https://doi.org/10.1007/s00520-021-06018-x
48. Belehradek M, Domenge C, Luboinski B, Orlowski S, Belehradek J, Mir LM (1993). Electrochemotherapy, a new antitumor treatment. First clinical phase I–II trial. Cancer 72:3694–3700. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::aid-cncr2820721222>3.0.co;2-2
49. Horiuchi A, Nikaido T, Mitsushita J, Toki T, Konishi I, Fujii S (2000). Enhancement of antitumor effect of bleomycin by low-voltage in vivo electroporation: A study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. Int J Cancer 88:640–644. https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001115)88:4<640::aid-ijc19>3.0.co;2-k
50. Kotnik T, Pucihar G, Miklavcic D (2010). Induced transmembrane voltage and its correlation with 454 electroporation-mediated molecular transport. J Membr Biol 236:3–13. https://doi.org/10.1007/s00232-010- 9279-9
51. Campanacci L, Bianchi G, Cevolani L, Errani C, Ciani G, Facchini G, Spinnato 456 P, Tognù A, Massari L, Cornelis FH, Mosconi M, Screpis D, Benazzo F, Rossi B, Bonicoli E, Fazioli F, Nicolosi M, Boffano M, Piana R, De Terlizzi F, Cadossi M, Donati DM (2021). Operating procedures for electrochemotherapy in bone metastases: Results from a multicenter prospective study on 102 patients. Eur J Surg Oncol S0748–7983:00480–00487. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.004

Ποια η διάγνωση; Εγκατεστημένη οστεοπόρωση σε νέο άνδρα

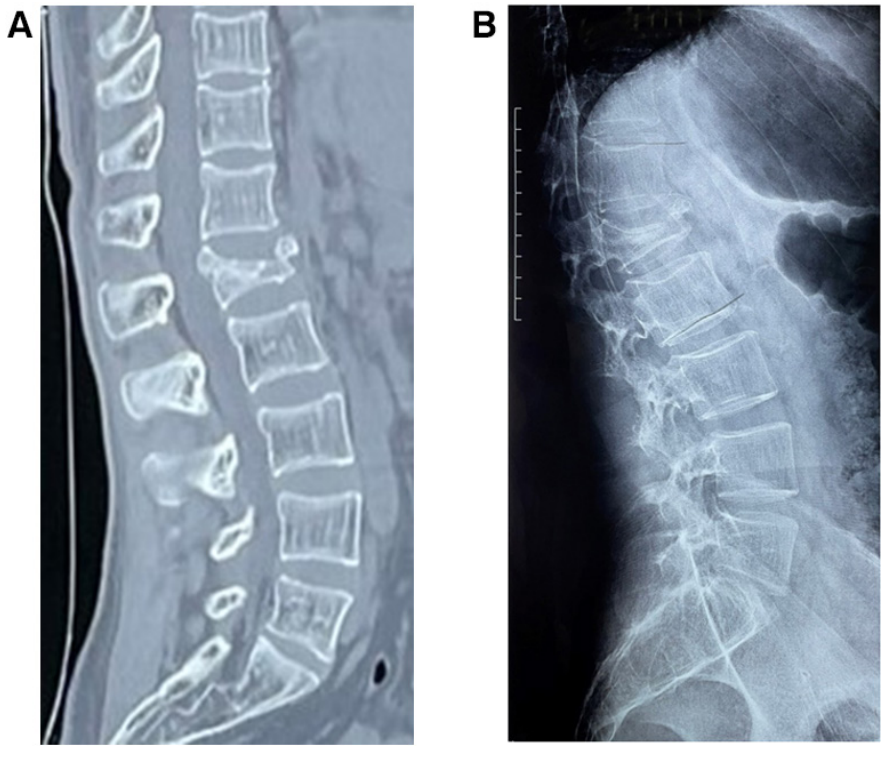
Σ. ΤΟΥΡΝΗΣ[1], A. CONSTANTINI[2], I. ΧΑΤΖΗΚΟΜΝΗΝΟΣ[3], Κ. ΜΑΚΡΗΣ[4], O. MAKITTIE[2], Ε. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος ΕΚΠΑ «Θ. Γαροφαλλίδης», Νοσοκομείο ΚΑΤ
[2]Department of Molecular Medicine and Surgery and Center for Molecular Medicine Karolinska Institutet Stockholm, Sweden
[3]Κλινική Σπονδυλικής Στήλης, Νοσοκομείο ΚΑΤ
[4]Βιοχημικό Τμήμα, Νοσοκομείο ΚΑΤ

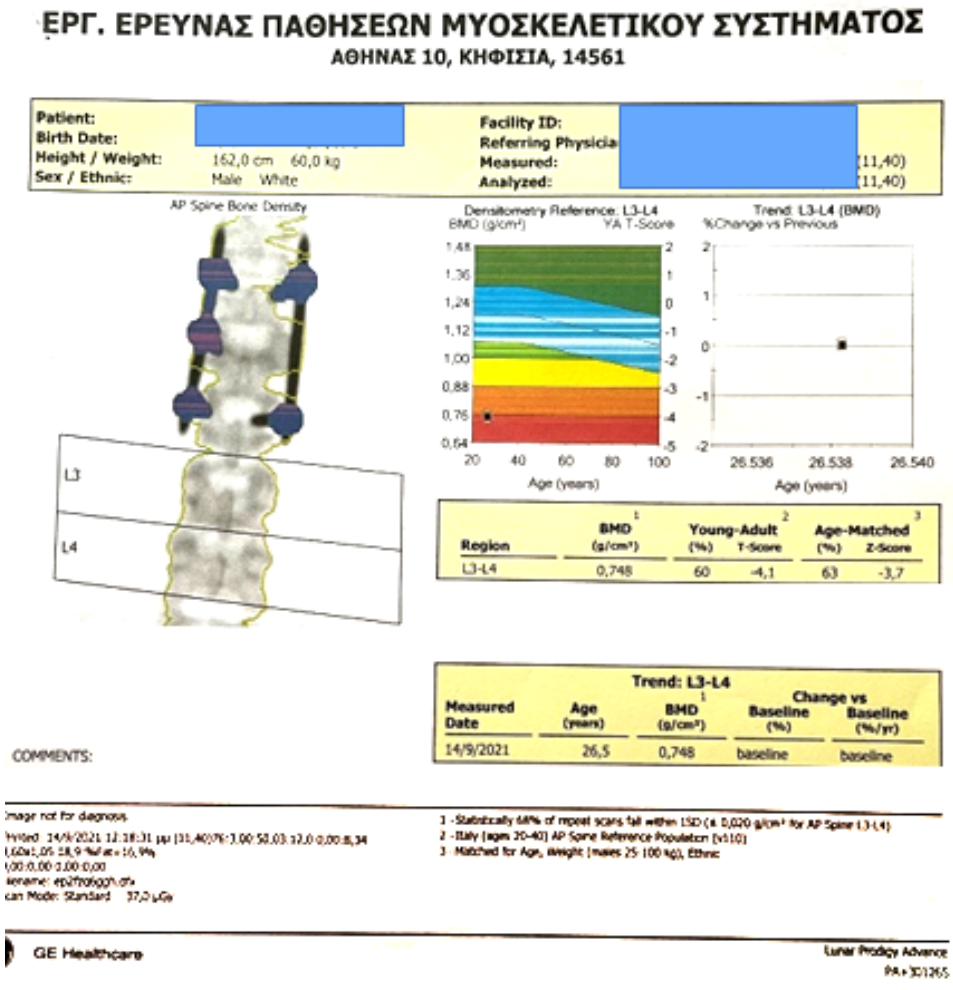
What is the diagnosis? Established osteoporosis in a young man

S. TOURNIS[1], A. CONSTANTINI[2], I. CHATZIKOMNINOS[3], K. MAKRIS[4], O. MAKITTIE[2], E. CHRONOPOULOS[1]

[1]Laboratory for the Research of Musculoskeletal Diseases, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, KAT Hospital, Athens, Greece
[2]Department of Molecular Medicine and Surgery and Center for Molecular Medicine Karolinska Institutet Stockholm, Sweden
[3]Department of Scoliosis and Spinal Column, KAT Hospital, Athens, Greece
[4]Clinical Biochemistry Department, KAT Hospital, Athens, Greece

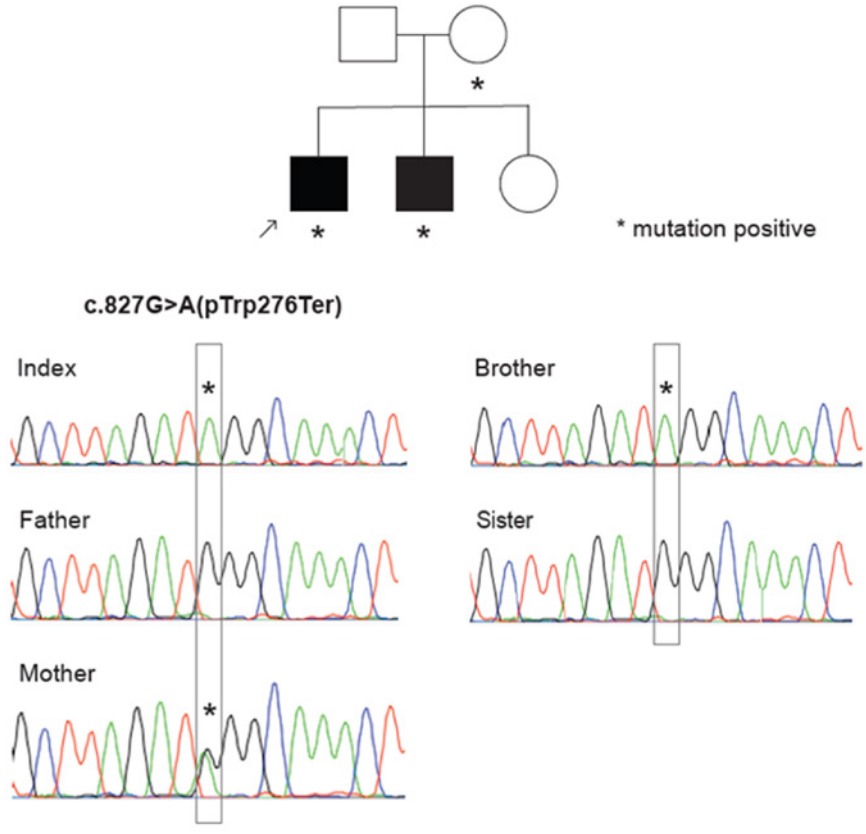


Εικ. 1. A, B. Αξονική τομογραφία και απλή ακτινογραφία ΟΜΣΣ δείχνουν κάταγμα Ο1 (grade 3 κατά Genant).



Εικ. 2. Μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ.

Άνδρας ηλικίας 26 ετών παραπέμφθηκε στο Εξωτερικό Ιατρείο λόγω εγκατεστημένης ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης. Τον Αύγουστο του 2021, μετά από άρση βάρους υπέστη κάταγμα σπονδυλικής στήλης στο επίπεδο Ο1 (Εικόνα 1Α, Β), για το οποίο υποβλήθηκε σε οπίσθια διαδερμική σπονδυλοδεσία Θ12-Ο2. Εκ του αναμνηστικού ιστορικού ο ασθενής έχει υποστεί κάταγμα αριστερού αντιβραχίου σε ηλικία 15 ετών. Κατά τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας (BMD) διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλή τιμή BMD στην ΟΜΣΣ Ο3-Ο4 0,748 mg/cm^2 (z-score=-3.7) (Εικόνα 2) και στο ισχίο [FN=0.665 mg/cm2 (z-score=-3.1) και TH=0,678 mg/cm^2, (z-score=-3.0)]. Ο πλήρης λοιπός παρακλινικός έλεγχος ήταν αρνητικός για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης. Λόγω της βαρύτητας της νόσου ελέγχθηκαν οι 1^{ου} βαθμού συγγενείς του ασθενούς και διαπιστώθηκε ότι ο νεότερος αδελφός του, καθώς και η μητέρα του παρουσίαζαν ιδιαίτερα χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ: z-score : -3.1, T-score:-2.4, αντίστοιχα). Λόγω του ισχυρού οικογενειακού ιστορικού ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο ανίχνευσης ατελούς οστεογένεσης, ο οποίος ήταν θετικός σε ημιζυγωτία (Χ-φυλοσύνδετη μεταβίβαση) για την παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο PLS3 (OMIM#300910, c.827G>A, p.Trp276Ter), αλλαγή (Nonsense), η οποία κατατάσσεται στην κατηγορία των πιθανώς νοσούντων. Περαιτέρω γενετικός έλεγχος όλης της οικογένειας στο Νοσοκομείο Καρολίνσκα επιβεβαίωσε τη μετάλλαξη στον ασθενή, στον αδελφό του και τη μητέρα του (Εικόνα 3).



Εικ. 3. Ανάλυση Sanger η οποία αναδεικνύει μια νέα παρανοηματική παραλλαγή στο γονίδιο *PLS3*, c.827G>A(pTrp276Ter) στον ασθενή (RefSeq NM_005032). Η παραλλαγή μεταβιβάστηκε από τη μητέρα, ενώ ο αδελφός του ασθενούς φέρει την ίδια παραλλαγή.

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2013 [1]. Οφείλεται σε αδρανοποιητική μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πλαστίνη 3 (PLS-3), το οποίο εδράζεται στο X χρωμόσωμα (Xq23). Το γονίδιο αποτελείται από 16 εξόνια. Η πρωτεΐνη πλαστίνη 3 (plastin-T) είναι πρωτεΐνη του κυτταρικού σκελετού, συμμετέχει στο σχηματισμό των δεσμίδων F-ακτίνης, και εκφράζεται στους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και στους οστεοκλάστες. Φαίνεται ότι έχει σημαντικό ρόλο στη νευρομυϊκή σύναψη και δρα προστατευτικά έναντι της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας (SMA). Οι μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί είναι κυρίως παρανοηματικές (missense), μικρές ή μεγαλύτερες απαλείψεις ή και εισαγωγές γενετικού υλικού με συνέπεια τον πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής της πρωτεΐνης ή τη διαταραχή της λειτουργίας της. Αναφορικά με την παθογένεια της οστικής νόσου [2,3] πιθανολογείται διαταραχή του «μηχανοστάτη», καθώς η PLS3 συμμετέχει στο σχηματισμό των δενδριτών των οστεοκυττάρων, καθώς και διαταραχή στην επιμετάλλωση, καθώς η PLS3 συμμετέχει στο σχηματισμό των μεμβρανικών κυστιδίων των οστεοβλαστών (matrix vesicles). Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα, κατάγματα σπονδυλικής στήλης (συχνά στην ανώτερη θωρακική μοίρα) και περιφερικού σκελετού. Είναι σοβαρότερη στους άνδρες. Οι εξωσκελετικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες. Περιγράφεται δυσμορφία προσώπου, οδοντικές ανωμαλίες, διαταραχές βάδισης, ήπια ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, χαλαρές αρθρώσεις και κυανοί σκληροί. Θεραπευτικά έχει χορηγηθεί τεριπαρατίδη [4], καθώς και διφωσφονικά με σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα αναφορικά με την οστική πυκνότητα.

Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή με τεριπαρατίδη σε συνδυασμό με ασβέστιο και χοληκαλσιφερόλη.

Correspondence
Symeon Tournis
E-mail: stournis@med.uoa.gr

Αλληλογραφία
Συμεών Τουρνής
E-mail: stournis@med.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Fleur S van Dijk, M Carola Zillikens, Dimitra Micha, et al. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. N Engl J Med 2013;369(16):1529-36.
2. Wolff L, Strathmann EA, Müller I, et al. Plastin 3 in health and disease: a matter of balance. Cell Mol Life Sci 2021;78:5275–5301.
3. Kämpe AJ, Costantini A, Levy-Shraga Y, et al. PLS3 Deletions Lead to Severe Spinal Osteoporosis and Disturbed Bone Matrix Mineralization. J Bone Miner Res 2017; 32:2394-2404.
4. Valimaki VV, Makitie O, Pereira R, et al. Teriparatide treatment in patients With WNT1 or PLS3 mutation-related early-onset osteoporosis: A pilot study. J Clin Endocrinol and Metabol 2017;102:535–544.

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ) έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για το σκοπό αυτό, το περιοδικό δημοσιεύει:

Άρθρα του Εκδότη: Γράφονται από το Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύνταξης, ή τον Πρόεδρο του ΔΣ της ΕΕΜΜΟ. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο σελίδες.

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιλαμβάνονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά), παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό, κτλ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια έως τέσσερις συγγραφείς, ειδικά όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες και να περιλαμβάνουν τη σύγχρονη σχετική βιβλιογραφία.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό, εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό ενδιαφέρον. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και της μεθοδολογίας, ανάλυση των αποτελεσμάτων και συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες, διδακτικές ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και να περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης με αντίστοιχη εικονογραφία ή πίνακες, συζήτηση και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 βιβλιογραφικές αναφορές) ανάλογα με τη σημασία και μοναδικότητα του θέματος.

Κουΐζ: Σε αυτά παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση (μία απεικονιστική εξέταση, μία εργαστηριακή μέτρηση, ή άλλη διαγνωστική εξέταση) με σύντομο ιστορικό του ασθενούς και ζητείται η διαγνωστική σκέψη του αναγνώστη. Η απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα δίνεται στο τέλος του τεύχους μαζί με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Έχουν βραχεία έκταση και εκπαιδευτικό ενδιαφέρον.

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννόησης με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται ή δημοσιεύονται στη γλώσσα του συγγραφέα με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα. Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδες) που παρουσιάζουν τις τελευταίες απόψεις σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν πρόσκλησης ανατίθεται σε μέλος της ΕΕΜΜΟ να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί σε άλλα επιστημονικά περιοδικά ή έχουν ανακοινωθεί σε διεθνή συνέδρια.

Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών και συμποσίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της ΕΕΜΜΟ (eemmo@otenet.gr) και στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο του ΟΣΤΟΥΝ (ostoun@eemmo.gr), ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και το διάστιχο 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων ξεκινά από την πρώτη σελίδα. Ο αριθμός της σελίδας θα πρέπει να αναγράφεται στο άνω δεξί μέρος της κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει:

1) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) και κατατοπιστικός.
2) το όνομα και επίθετο του κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα, τη διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο επικοινωνίας του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Ελληνικά. Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

Τρίτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Αγγλικά, σε ακριβή, επιστημονική μετάφραση της Ελληνικής περίληψης και των όρων ευρετηριασμού.

Οι ακόλουθες σελίδες: Περιλαμβάνουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει τη Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακολούθως τις λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παρατίθενται στο κείμενο κατά σειρά αναφοράς, με αραβικούς αριθμούς, σε αγκύλες ([]), πριν τα σημεία στίξης. Για παράδειγμα, «.....διαβητικής κετοξέωσης [1].» ή «.....η σύγχρονη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών περιλαμβάνει την απόξεση [1], το denosumab [2], και ..... [3].». Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019 May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty JH (Eds). Campbell?s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby; 2013;651-658.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Δακτυλογραφούνται όπως το άρθρο (γραμματοσειρά και διάστιχο) σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς σε παρενθέσεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα.

ΕΙΚΟΝΕΣ (σχήματα, φωτογραφίες)

Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης (>150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. Η χρήση κλινικών φωτογραφιών με αποκάλυψη μερική ή πλήρη του ασθενούς αντενδείκνυται για προστασία των προσωπικών δεδομένων. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να δημοσιευθεί κλινική φωτογραφία μόνο με υποβολή στο περιοδικό έγγραφης συγκατάθεσης του ασθενούς για το σκοπό αυτό. Εάν μία εικόνα έχει προηγουμένως δημοσιευθεί θα πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφη άδεια του εκδότη για επαναδημοσίευση της εικόνας. Στην περίπτωση αυτή, στη λεζάντα της εικόνας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης αυτής.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.