

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně

Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Jan LESENSKÝ

Hodnocení vitality vaskularizované fibuly v aloštěpu při
rekonstrukci interkalárního defektu s použitím metody
kombinovaného štěpu dle Capanny

Disertační práce

Školitel: MUDr. Zdeněk Matějovský CSc.

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 23. 10. 2023

MUDr. Jan LESENSKÝ

K mému výzkumu nebylo čerpáno žádných grantů a neobdržel jsem žádné finanční odměny od třetích stran.

Identifikační záznam:

LESENSKÝ, Jan

Hodnocení vitality vaskularizované fibuly v aloštěpu při rekonstrukci interkalárního defektu s použitím metody kombinovaného štěpu dle Capanny

[Assessment of vitality of vascularized fibula inlayed in allograft for reconstruction of intercalary defect using the Capanna combined graft method]

Praha, 2023.

Disertační práce, 75 stran

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ, FN na Bulovce

Školitel : MUDr. Zdeněk Matějovský jr. CSc.

Poděkování:

Na tomto místě chci poděkovat všem, kteří mě po celou dobu studia odborně vedli a vzdělávali. Zejména profesoru Dunglovi a profesoru Chomiakovi, pod jejichž vedením jsem mohl profesně růst. Zvláštní poděkování přísluší mému školiteli a mentorovi as. MUDr. Zdeňku Matějovskému CSc., který ve mně vložil důvěru a nezištně mě podporoval i během mých snah o zahraniční vzdělání ke kterému svými známými a kladným slovem velkou měrou přispěl.

Během mého fellowshipu v MSKCC mě velmi ovlivnili Dr. John H Healey, Dr. Nicola Fabbri a Dr. Edward Athanasian, kteří mě naučili pokoře, zodpovědnosti a kritickému myšlení nezbytnému pro výkon ortopedické onkologie.

Chtěl bych také poděkovat prim. MUDr. M. Maškovi za konzultace a spolupráci při hodnocení zobrazovacích metod a prim. MUDr. Z. Špůrkové za vyhodnocení histologických preparátů.

Také zde musím poděkovat mé manželce, jejíž trpělivost a houževnatost v péči o rodinu a děti, mi umožnila se plně věnovat mé profesi. Bez její podpory bych nikdy nestál tam, kde dnes stojím.

Souhrn

ÚVOD: Rekonstrukce diafýzy femuru po resekci kostních nádorů zůstává stále nevyřešeným problémem. Za zlatý standard se historicky považují masivní kostní aloštěpy, které jsou ale zatíženy vysokým rizikem infekce, nezhojení a strukturálního selhání v důsledku jejich avitality. Jako řešení byla navržena kombinace s vaskularizovanou fibulou. Tato metoda je však zatížena množstvím komplikací a hlavním rizikem je odumření fibulárního štěpu. Informace o vitalitě fibuly je však zásadní pro management komplikací. Zatím není popsána žádná spolehlivá metoda, která by tuto informaci v časném pooperačním období poskytla. Je také otázkou, zda tato komplikovaná metoda opravdu poskytuje měřitelně lepší klinické výsledky v porovnání s alternativami.

CÍL STUDIE: Cílem bylo vyvinout objektivní a neinvazivní metodu hodnocení vitality fibuly a posoudit prediktivní faktory ze zobrazovacích studií v korelaci ke klinickým výsledkům. Současně jsme objektivně hodnotili klinické výsledky těchto kombinovaných štěpů v porovnání s alternativními formami rekonstrukce.

MATERIÁL A METODY: V intervalu 10-ti let byla prospektivně sbírána data u pacientů s interkalární rekonstrukcí diafýzy stehenní kosti po resekci nádoru. Celkem bylo hodnoceno 41 pacientů s různými formami rekonstrukce. Deset pacientů, kteří měli rekonstrukci pomocí kombinovaného štěpu, byli sledováni v pravidelných intervalech pomocí CT. Tato vyšetření byla následně denzitometricky analyzována a v korelaci s RTG a klinickými výsledky byly hledány objektivní známky predikující vitalitu fibuly.

VÝSLEDKY: Naše analýza potvrdila, že nárůst denzity kosti v prostoru mezi fibulou a aloštěpem a pokles denzity fibuly jsou známkami aktivní kostní přestavby v přítomnosti vitální fibuly. Pacienti s úspěšným transportem fibuly vykazovali signifikantně rychlejší vhojení rekonstrukce a lepší funkční výsledky v porovnání se všemi alternativními formami rekonstrukce. Transplantace fibuly byla úspěšná u 70% pacientů.

ZÁVĚR: CT denzitometrie je spolehlivý nástroj k měření vitality fibulárního štěpu. Úspěšný transport zajišťuje k alternativám nejlepší funkční výsledky.

KLÍČOVÁ SLOVA: kostní nádory, interkalární rekonstrukce, vaskularizovaná fibula, kombinovaný štěp, Capanna, aloštěp, diafyzární protéza, cementový spacer, CT denzitometrie

Summary

INTRODUCTION: The reconstruction of the femoral diaphysis following bone tumor resection is challenging. While massive bone allografts are traditional, they carry risks due to avitality, leading to issues like infection and structural failure. Combining these with a vascularized fibula was proposed to solve these issues. However multiple complications including fibular graft necrosis exist. Currently, there's no reliable early postoperative technique to assess viability of the fibula, which is essential in management of complications. Also the superiority of this complex method compared to others is uncertain.

STUDY OBJECTIVE: This study aims to introduce a noninvasive technique to determine fibula viability based on CT densitometry. Correlation of clinical outcomes with imaging studies is used to define predictive factors of fibular vitality. Results of combined grafts is tested against other reconstruction methods.

MATERIAL AND METHODS: We prospectively collected data from 41 patients over ten years, all undergoing femoral diaphysis reconstruction post-tumor resection. Ten patients received a combined graft and underwent regular CT scans, which were then analyzed densitometrically to find objective signs of fibula vitality related to clinical outcomes.

RESULTS: Our analysis confirmed that increasing bone density between the fibula and allograft and decreasing fibula density indicated vital fibular graft and active bone remodeling. These patients experienced quicker healing and improved function compared to alternative forms of reconstruction. Fibula transplantation was successful in 70% of patients.

CONCLUSION: CT densitometry is a reliable tool to measure fibular graft viability, and successful transport provides the best functional outcomes to alternatives.

KEYWORDS: bone tumors, intercalary reconstruction, vascularized fibula, combined graft, Capanna, allograft, diaphyseal prosthesis, cement spacer, CT densitometry

Obsah

1. Úvod.....	9
1.1 Epidemiologie primárních nádorů kostí.....	9
1.2 Historie operační léčby kostních nádorů.....	9
1.3 Historie vaskularizované fibuly a techniky kombinovaného štěpu.....	10
1.4 Historie kombinovaného štěpu na našem pracovišti.....	12
1.5 Problematika kombinovaného štěpu.....	16
2. Přehled související problematiky.....	17
2.1 Remodelace kosti.....	17
2.2 Histologické vyšetření kosti.....	19
2.3 CT denzitometrie.....	19
2.4 Pravidla operační léčby nádorů.....	20
2.5 Magnetická rezonance a plánování chirurgické resekce.....	20
2.6 Interkalární defekt – definice a význam.....	22
2.7 Rekonstrukce interkalárního defektu.....	22
3. Vymezení cílů a formování hypotézy.....	26
4. Popis použitých metod.....	29
4.1 Soubor pacientů.....	29
4.2 Použité techniky rekonstrukce v hodnoceném souboru.....	30
4.3 Operační postup kombinované náhrady dle Capanny.....	37
4.4 Klinické hodnocení pacientů.....	41
4.5 Rentgenové hodnocení.....	43
4.6 Hodnocení pomocí CT denzitometrie.....	45
5. Výsledky.....	50
5.1 Klinické hodnocení souboru.....	50
5.2 CT denzitometrická analýza kombinovaného štěpu.....	57
5.3 RTG analýza a porovnání s kontrolní skupinou.....	60
6. Diskuze.....	60
7. Závěr.....	63
8. Literatura.....	65
9. Seznam publikací.....	72

Seznam zkratek

ARO	– Anesteziologicko-Resuscitační Oddělení
ASC	– Adult Stem Cells (pluripotentní buňky dospělého organismu)
BMD	– Bone Mineral Density (hustota kostní tkáně)
CHT	– chemoterapie
CT	– Computerized Tomography (Počítačová Tomografie)
EWS	– Ewingův sarkom
FVF	– Free Vascularized Fibula (volná vaskularizovaná fibula)
HG	– High Grade (grading tumoru)
HU	– Hounsfield Units
ISOLS	– International Society Of Limb Salvage
LCP	– Locking Compression Plate (úhlově stabilní dlahá)
LR	– lokální recidiva
MBA	– Massive Bone Allograft (masivní kostní aloštěp)
MRI	– Magnetic Resonance Imaging (Magnetická resonance)
MSTS	– Musculo-Skeletal Tumor Society
Obr	– obrázek
OSA	– Osteosarkom
PMMA	– Poly-Methyl-Methacrylate
SD	– standard deviation (směrodatná odchylka)
SPECT	– Single Photon Emission Computerized Tomography
RTG	– Rentgenové vyšetření
WR	– “wide resection” (“široká resekce” dle Ennekingovy klasifikace)
XRT	– externí radioterapie

1) ÚVOD

1.1) Epidemiologie primárních nádorů kostí

Primární kostní nádory patří mezi velmi vzácná onemocnění, ale u dětí a dospívajících jsou třetí nejčastější malignitou. Mezi dva nejčastější kostní nádory této věkové skupiny patří osteosarkom a Ewingův sarkom s incidencí 4,5 a 2,9 na milión obyvatel ve věkové kategorii 10-25 let [1]. Nejčastější lokalitou výskytu obou nádorů je stehenní kost.

1.2) Historie operační léčby kostních nádorů

S upřesněním klasifikace a nástupem účinné chemoterapie v 70. letech 20. století došlo k závratné změně v prognóze těchto nádorů. Z původně téměř infaustní prognózy se procento vyléčených pacientů během 10 let přehouplo přes 60 procent. V návaznosti na úspěšnost onkologické léčby se začal zvyšovat tlak na kvalitu chirurgického ošetření a oproti původně dominantním amputačním výkonům se začaly prosazovat končetinu zachovávající výkony - tzv. "limb-sparing surgery". Počátky záchovné chirurgie končetin lze připsat průkopníkům, jako byli Marcove RC, kteří měli záhy celou řadu slavných následovníků : Malawer M, Sim FH, Tomita K, Takeyama S, Bacci G, Kotz R, Salzer M a další, u nás např. doc. Bozděch a prof. Matějovský). Retrospektivně bylo prokázáno, že správně provedená končetinu zachovávající resekce nemá vliv na celkovou prognózu pacienta [11], a tak dnes záchovné výkony představují 90% procent operačních výkonů [4]. Ruku v ruce s rozvojem a dostupností počítačové tomografie a magnetické rezonance se dále zpřesňovaly resekce. Toto začalo vytvářet velký tlak na rekonstrukční postupy. Prostá "záchrana končetiny" již nebyla dostačující a do popředí se začal dostávat funkční výsledek a kvalita života pacienta. Stále více se snažíme zachovat i původní kloub. Pro tento typ výkonu se vžil termín tzv. "joint-

sparing surgery”. S ohledem na to, že velká část pacientů s kostními nádory nemá ukončený kostní růst, tak dalším faktorem je předpokládaná diskrepance délek končetin narušením růstu kolem postiženého kloubu. U tumorózní endoprotézy je tento rozdíl vždy větší než v případě záchování původního kloubu.

Poměrově stále narůstá podíl interkalárních (diafyzárních) rekonstrukcí na úkor tumorózních endoprotéz velkých kloubů. Interkalární defekt je definován jako náhrada diafyzární, nezřídka včetně metafyzární části kosti, se zachováním obou koncových kloubů. Tyto rekonstrukce dosahují v porovnání s endoprotézami i lepších funkčních výsledků [8, 17] a jsou tak preferovanou formou rekonstrukce, je-li to technicky možné a pro pacienta bezpečné.

Velká část primárních kostních nádorů postihuje mladé pacienty a s úspěšným vyléčením se tak do popředí dostává nový problém a to požadavek na rekonstrukci, která vydrží ideálně po zbytek života pacienta. Ukázalo se, že preferované masivní aloštěpy mají řadu nevýhod a vysokou incidenci jak časných, tak zejména pozdních selhání [36,39-42]. Jednou z příčin je to, že masivní aloštěp zůstává avaskulární neživou strukturou i po 20-ti letech v těle pacienta. Řada prací prokázala, že revaskularizace aloštěpu nepřesáhne 1-2 cm od rozhraní s původní kostí a přibližně 1mm od naléhání měkkých tkání [3]. Jeho pevnost tak v čase paradoxně spíše klesá a postupně narůstá riziko strukturálního selhání.

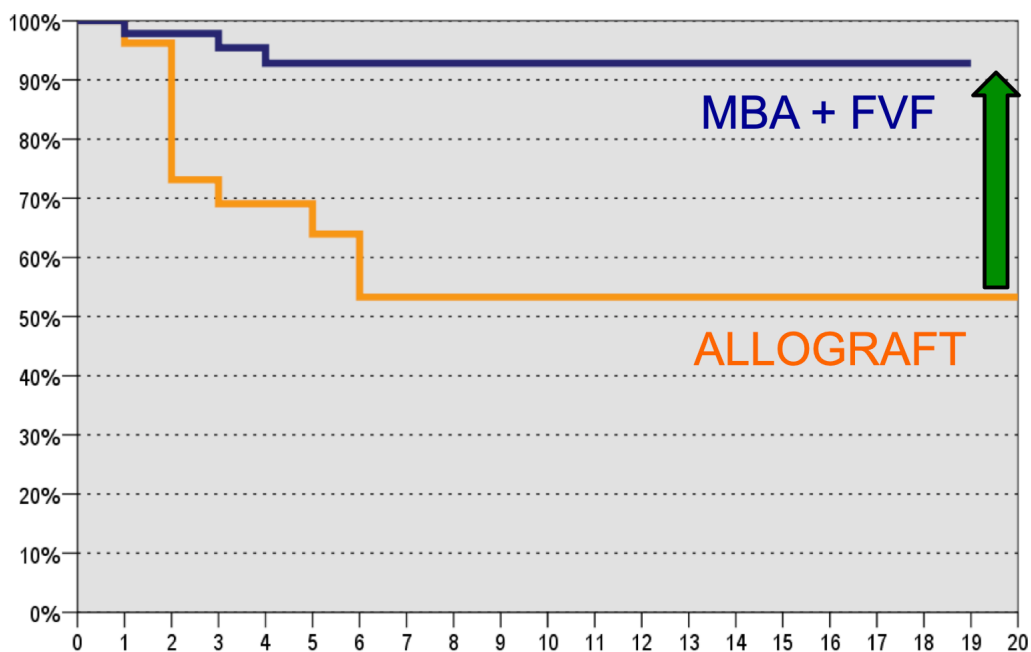
1.3) Historie vaskularizované fibuly a techniky kombinovaného štěpu

Roku 1966 Antia a Buch [37] uskutečnili první úspěšný přenos volného laloku pomocí cévní mikroanastomózy a o devět let později roku 1975 byla úspěšně transportována na cévní stopce i fibula [7]. Tato metoda, původně zamýšlená jako záchranná metoda pro infekce, začala záhy pronikat do onkologické ortopedie. Nabízí totiž lákavou alternativu obnovy kosti živou tkání, která se bude v čase remodelovat a reagovat na změnu zátěže.

Volně stojící fibula však představuje pouze přibližně 1/3 kostní masy tibie, respektive 1/5 femoru [32,33]. Při úspěšném přenosu je fibula schopna postupnou hypertrofií tuto diskrepanci nahradit, nicméně je to dlouhá doba, kdy je vysoké riziko

mechanického selhání. Navzdory důslednému odlehčování jsou i spolupracující pacienti často reoperováni, což významně snižuje kvalitu jejich života a zvyšuje riziko infekce a celkového selhání rekonstrukce. Dlouhá doba do “vyzrání” rekonstrukce navíc způsobuje, že někteří pacienti se benefitu hypertrofované fibuly ani nemusí dožít. Při progredujícím onkologickém onemocnění tak navíc kvalitu jejich života snižuje fakt, že nemohou zatěžovat končetinu.

Roku 1991 představil Rodolfo Capanna techniku kombinovaného štěpu [9], kdy byla vaskularizovaná fibula kombinována s masivním aloštěpem. Tato rekonstrukce kombinuje výhody jak okamžité pevnosti aloštěpu, tak i vitalitu a remodelační schopnost živé kosti, jejímž nositelem je fibula. Zdokonalování techniky vedlo postupně k tomu, že fibula je vkládána do centra aloštěpu. Retrospektivní studie potvrdily, že tato technika má při správném provedení velmi dobré dlouhodobé výsledky. Překvapením bylo, že v čase dochází k postupné remodelaci i původně mrtvého aloštěpu. Při koncentrickém uložení fibuly se celý aloštěp nachází v inkriminované vzdálenosti do 2cm od živé kosti, což je vzdálenost, která je remodelovatelná. Fibula zde tak působí jako donor kostních buněk, které zevnitř postupně “prorostou” celým aloštěpem, který tak “ožije” jako postavička Pinocchio z románu Carlo Collodiho. Takováto rekonstrukce má poté schopnost remodelace v čase, lépe odolává infekci a je schopna se i spontánně hojit v případě zlomeniny [10]. Roku 2001 publikovali Ceruso a Manfrini [22] práci, ve které demonstrovali signifikantně lepší dlouhodobé přežívání kombinovaného štěpu v porovnání s prostým aloštěpem. Selhání kombinovaného štěpu byla také omezena na časné pooperační období a po čtvrtém roce se v jejich souboru již prakticky nevyskytovala. Vysvětlení autorů je, že toto je důkazem, že rekonstrukce v čase nabývá pevnosti (Obr.1)



Obr 1: Kaplan Mayerova křivka přežívání rekonstrukce (Ceruso, Manfrini 2001) jasně ukazuje lepší dlouhodobou prognózu kombinovaného štěpu (MBA + FVF, Massive Bone Allograft + Free-Vascularized-Fibula) oproti prostému aloštetpu.

1.4) Historie použití kombinovaného štěpu na našem pracovišti (prvotní zkušenosti a analýza příčin neúspěchu)

Na přelomu let 2010 a 2011 jsem absolvoval čtyřměsíční fellowship v Italském Rizzoli institutu, kde jsem se pod vedením Dott. Manfrininiho učil této metodě. Po svém návratu jsem tuto metodu zavedl i na našem pracovišti, první rekonstrukci kombinovaným štěpem jsem provedl u 53-letého pacienta s paroseálním osteosarkomem tibie. Rekonstrukce byla úspěšná, dokonce došlo i ke zhojení zlomeniny aloštetpu, ke které došlo v časném pooperačním období u nespolupracujícího pacienta s nadváhou (Obr.2). Po operaci došlo k rekvalifikaci nádoru na HG osteosarkom, ale pacient odmítl pooperační chemoterapii. Pro lokální recidivu musel být štěp bohužel po 32 měsících explantován. Následné histologické vyšetření potvrdilo vitalitu fibuly (Obr.3). Nedlouho poté došlo k selhání jiného štěpu, kde došlo také ke zlomenině. V tomto případě se ale zlomenina neměla tendenci hojit a po několika reoperacích došlo navíc k rozvoji infektu a štěp musel být také explantován. Histologické vyšetření

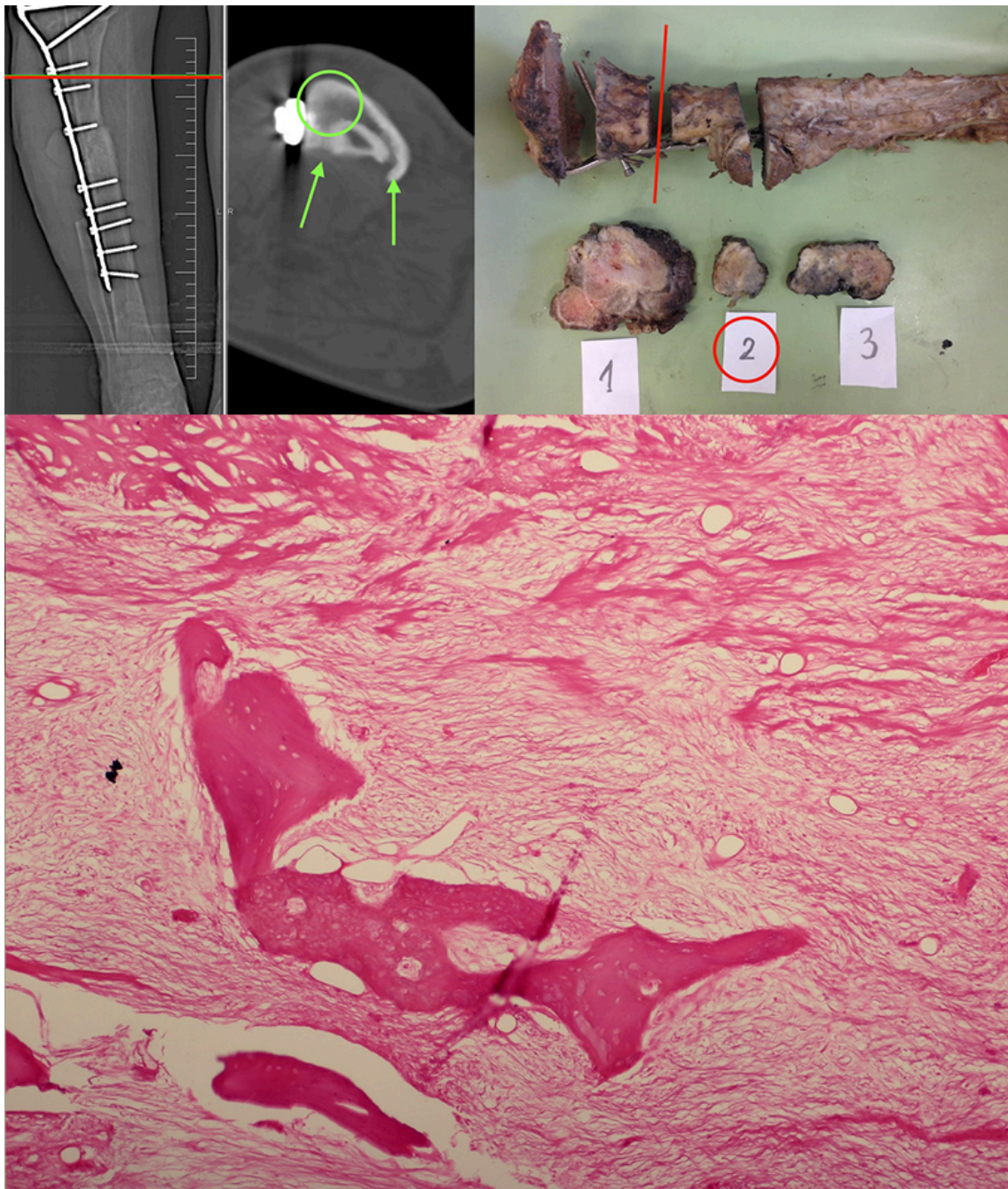
prokázalo, že fibula v tomto případě nebyla vitální a spoléhání na její biologický potenciál bylo součástí neúspěchu. Byl-li by znám stav vitality fibuly (avitální), byla by celá rekonstrukce jednodobě “předělána” a snížilo by se tak riziko opakovaných reoperací, které nejen zvyšují riziko komplikací, ale především výrazně zatěžují pacienta.

Znalost vitality fibuly je tedy zcela zásadní pro rozhodování o způsobu managementu komplikací



Obr 2: *Pacient s biopticky verifikovanou diagnózou Low-grade paroseálního osteosarkomu. Dle MRI (vlevo nahoře) nedosahuje nádorový edém ke kloubní štěrbině, proto byl s ohledem na příznivou prognózu volen kloub zachovávající výkon s multiplanární resekcí (červené linie na MRI - vlevo nahoře) a rekonstrukce pomocí kombinovaného štěpu. Fibula byla vypreparovaná ze separátního postero-laterálního přístupu a podvlečena do defektu po odstranění nádoru. Rekonstrukce byla dokončena masivním aloštěpem, který byl fixován LCP dlahou a překryt lalokem m.gastrocnemius*

medialis (klinické foto nahoře uprostřed). Krátce po operaci došlo s ohledem na nízkou compliance pacienta, který plně zatěžoval ke zlomenině. Ta se však spontánně zhojila (RTG vpravo nahoře). Pacient měl velmi dobrou funkci končetiny, zatěžoval plně a periferie byla bez nervově-cirkulačních poruch včetně plné funkce n.peroneus a bez známek kontraktury dlouhého flexoru palce (klinické foto dole : bílé šipky - jizva po separátním op. přístupu na odběr fibuly; žlutá šipka - demonstruje plnou funkci rekonstruovaného extenzorového aparátu kolene; červená šipka - demonstruje funkci n.peroneus a absenci kontraktury palce).



Obr 3: *Vlevo:* červená linie - místo axiálního řezu; zelené šipky - tvorba kostních můstků, zelené kolečko - zvýšení denzity prostoru mezi fibulou a aloštěpem. *Vpravo nahore:* explantovaný štěp – vzorek byl odebrán v úrovni korespondující s CT vyšetřením (červená linie odpovídá místu CT vyšetření - vzorek č.2). *Dole:* Histologické vyšetření potvrdilo v místě kostních můstků (viz CT) vitální kost s produkcí zralého osteoidu.

1.5) Problematika kombinovaného štěpu

Nevýhodou kombinovaného štěpu je, že fibula zůstává zcela uzavřená v aloštěpu, a je podobně jako potapěč v historickém batyskafu, odkázaná pouze na průchodnost cévní anastomózy. Při trombóze cévní anastomózy dochází k odumření celé fibuly a časově náročná rekonstrukce rázem regreduje na úroveň prostého aloštěpu se všemi jeho nevýhodami. Problémem je rozpoznání stavu fibuly. Jelikož ani angiografie, scintigrafie ani SPECT/CT neprokázaly dostatečnou spolehlivost v hodnocení vitality fibuly [5], tak jsme odkázáni na rentgenologické změny, ke kterým dochází ale až s odstupem několika let. Do té doby se fibula nachází ve stavu Schrödingerovy kočky a je obtížné indikovat adekvátní postup v případě vzniklé komplikace.

Roku 2004 publikoval Manfrinni [6] práci, která poukazovala na změny denzity fibuly a aloštěpu na vyšetření počítačovou tomografií (CT). Manfrinni však svá pozorování publikoval pouze jako zajímavost bez hlubší analýzy a změny, které popisoval byly pouze subjektivní, pozorované prostým okem, někdy byly pozorovatelné až sedm let od implantace. Toto je doba, kdy je již většinou stejně jasné, zda byla autotransplantace fibuly úspěšná či nikoli. Největší procento komplikací Capannovy techniky se vyskytuje v prvních 3 letech od implantace, poté postupně klesají. V této době však žádnou známou metodou není možno spolehlivě určit vitalitu štěpu.

Velkou nevýhodou rekonstrukce pomocí kombinovaného štěpu je její časová a technická náročnost. V porovnání s rekonstrukcí prostým aloštěpem je tato operace minimálně o 4-5 hodin delší. K obou metodám společně resekci nádoru, je potřeba navíc odebrat fibulu v požadované délce, připravit donorové i akceptorové cévy, opracovat aloštěp a provést dvě mikroanastomózy. Je také nutno s předstihem sehnat dostatečně velký ("over-sized") aloštěp, do kterého se fibula vejde bez útlaku fibulárních cév. Operace není možná bez přítomnosti zkušeného mikrochirurga.

Toto vše zvyšuje tlak na organizaci práce a vystavuje pacienta riziku dalších přidružených (anesteziologických) komplikací. Riziko větších krevních ztrát je jak peroperačně (delší operace, odběr fibuly, krvácení při šití anastomózy), tak i v časném pooperačním období vlivem nutnosti zvýšené antikoagulace k prevenci časně trombózy anastomovaných cév. Odběr fibuly představuje pro pacienta další místo s potenciální

pooperační morbiditou. Nejčastěji popisovanými komplikacemi jsou kontraktura dlouhého flexoru palce, který se celý upíná na fibulu a interoseální membránu a bolesti hlezna při ponechání krátkého segmentu fibuly v oblasti syndesmózy [46]. Mohou se ale vyskytnout i závažnější komplikace jako např. peroneální paréza, únavová zlomenina tibie, cévní komplikace (ischemie nohy, compartment syndrom, chronické otoky) nebo komplikace infekční.

Je tedy nutno objektivně zhodnotit přidanou hodnotu této techniky rekonstrukce a kriticky zhodnotit procento úspěšnosti přenosu, abychom do budoucna mohli činit poučenější rozhodování v indikacích.

2) PŘEHLED SOUVISEJÍCÍ PROBLEMATIKY

2.1) Remodelace kosti

Kost je živá tkáň, která reaguje na vnější stimulaci přestavbou a adaptuje se tak na požadovanou zátěž. Zákonitosti tohoto procesu definoval roku 1892 německý anatom a chirurg Julius Wolff. Tento tzv. "Wolffův zákon" říká, že kostní tkáň se remodeluje v reakci na mechanické požadavky, které jsou na ni kladeny a v závislosti na nich mění nejen svůj tvar, ale také hustotu a vnitřní strukturu. V případě velké zátěže kostní hmota přibývá, naopak, pokud kost mechanickému namáhání není vystavena, dochází časem k poklesu hustoty i pevnosti kostní tkáně. Tento jev je dobře známý i v traumatologii, kde dochází k tzv. "spongializaci kosti" pod dlahou, která přebírá funkci kortikální kosti nebo u tzv. "osteoporózy z inaktivity", ke které dochází při dlouhé imobilizaci nebo prolongovaném odlehčování končetiny.

Podkladem pro proces remodelace je tzv. piezoelektrický jev. "Piezo" je slovo řeckého původu a znamená "mačkat". Piezoelektrický jev poprvé objevili Pierre Curie a Jacques Curie v roce 1880. V roce 1957 Dr. I. Yasuda potvrdil existenci piezoelektrického jevu v kostech. Podstatou tohoto jevu je, že v reakci na mechanickou

deformaci generují některé krystaly elektrické náboje. K tomuto jevu dochází díky asymetrickému uspořádání iontů v krystalové mřížce.

Hlavní minerální složkou kostí je hydroxyapatit, který je zodpovědný za jejich pevnost a tuhost. Tento minerál také vykazuje piezoelektrické vlastnosti. Vzniklé náboje jsou sice velmi malé, ale dostatečně významné na to, aby v kostní tkáni tvořily lokální elektrické pole, která pak ovlivňují chování kostních buněk. Osteoblasty jsou přitahovány do oblastí s kladným nábojem, kde je upřednostňována tvorba kosti, zatímco osteoklasty mohou být přitahovány do oblastí se záporným nábojem, kde pak převažuje resorpce kosti. Toto v konečném důsledku vede k ukládání nové kostní tkáně v oblastech vystavených mechanickému namáhání v souladu s Wolffovým zákonem.

V kosti se nachází po celý život množství tzv. "Adult Stem Cells" (ASC), které se postupně diferencují v osteoblasty i osteoklasty v závislosti na okolních podmínkách. Jedním z hlavních zdrojů osteopotentních buněk je periost, který hraje významnou roli v hojení zlomenin a růstu kosti do šířky. Přenos periostu tak znamená i přenos ASC, čehož je využíváno například při léčbě paklobů [47].

Na tomto místě je také potřeba analyzovat jakým způsobem je v těle remodelován masivní aloštěp (MBA), tedy hluboce zmražená kost od mrtvého dárce. Aloštěp má sice strukturu kosti a obsahuje hydroxyapatitové krystaly, které si zachovávají své fyzikální vlastnosti a schopnost tvorby elektromagnetického pole v závislosti na kompresi. V aloštěpu se ale nenachází živé buňky, které by na tyto signály reagovaly. Je známo, že po 10 letech dochází k selhání až 60% aloštěpů. Příčiny selhání jsou krom infekce zejména mechanické v důsledku kumulace neopravovaných mikrofraktur v kortikální části štěpu. Analýza 13-ti odebraných masivních štěpů po více než deseti letech [29] ukázala, že dochází až k 50% ztrátě pevnosti a nejslabší místa jsou paradoxně ta, kde byla pozorována neovaskularizace štěpu. Byla zde také prokázána osteoklastická aktivita. Je tedy pravděpodobné, že prvotní reakcí organismu na štěp je jeho rezorbce. Pouze v případě, že je v blízkosti živá kost, je tento štěp ve druhé fázi infiltrován osteoblasty a dochází k jeho sekundární remodelaci a zpevnění. Z experimentálních studií víme, že za normálních okolností dosahuje zóna remodelace pouze do vzdálenosti 1-2cm od živé kosti [3,23]. Při použití aloštěpu délky nad 4cm, tak vždy nějaká jeho část zůstává dlouhodobě avitální a jeho pevnost bude v čase pouze klesat. U dětí je hojivý potenciál větší a pravděpodobně dochází i k přestavbě do delší vzdálenosti, toto ale nebylo nikým objektivně zhodnoceno.

2.2) Histologické vyšetření vitality kosti

V našem souboru byly tři rekonstrukce explantovány a byly podrobeny histologickému vyšetření s cílem objektivizovat vitalitu fibulárního štěpu. Proces zpracování vzorku byl identický u všech tří preparátů. Odvápňujeme roztokem, který tvoří: 37% kyselina chlorovodíková - 85 ml, 85% kyselina mravenčí – 50 ml, aluminium chloratum 35 g a 1000 ml destilované vody. V roztoku se vzorky promíchávají magnetickou míchačkou. Postup odvápnění kontroluje laborantka 2x denně, aby se předešlo poškození tkáňových vzorků. Následně jsou odvápňené vzorky zalaty do parafínu, nakrájeny mikrotomem a podrobeny standardnímu histologickému vyšetření.

2.3) CT denzitometrie

Zavedení technologie počítačové tomografie (computerized tomography, CT) v 70. letech 20. století sirem Godfreyem Hounsfieldem a Allanem Cormackem [10,19] způsobilo revoluci v lékařském zobrazování, protože umožnilo průřezové zobrazení anatomických struktur narozdíl od sumačních rentgenových snímků. CT přístroj využívá soustředěných svazků rentgenového záření a soustavy detektorů umístěných na opačných stranách pacienta. Detektory měří intenzitu útlumu rentgenového záření, které prochází tělem. Rotující “gantry” poté poskytne velké množství paprsků a údaje získané z těchto paprsků jsou následně pomocí sofistikovaných počítačových algoritmů přetvořeny ve 2D průřezy (eventuelně i 3D obraz) zobrazované části těla. Útlum paprsků je kvantifikován pomocí tzv. Hounsfieldových jednotek (HU, Hounsfield Units). Tyto jsou číselným vyjádřením lineárního koeficientu útlumu rentgenového záření při průchodu tkání ve srovnání s útlumem vody a vzduchu. Vodě je arbitrárně přiřazena hodnota 0 HU, zatímco vzduchu byla přiřazena hodnota -1000 HU. Útlum kostní tkáně spadá tedy do rozmezí kladných Hounsfieldových jednotek, což odráží její větší hustotu ve srovnání s vodou a okolními měkkými tkáněmi. Velké atomy vápníku absorbují více rentgenového záření a intenzita útlumu je tak nepřímo úměrná množství

hydroxyapatitu v kosti. Hodnoty HU tedy představují kvantitativní vyjádření obsahu kostních minerálů a lze je korelovat s kostní hustotou (bone mineral density, BMD). Změny kostní hustoty jsou pak odrazem probíhajících remodelačních procesů.

2.4) Pravidla operační léčby nádorů

Navzdory pokrokům na poli chemoterapie i radiační onkologie zůstává nejúčinnější modalitou léčby sarkomů stále chirurgická léčba. Podmínkou úspěšné chirurgické léčby je tzv. “onkologicky adekvátní resekce”. Nedostatečné okraje měkkých tkání jsou silným prognostickým faktorem pro lokální recidivu a přestože lokální recidiva nekoreluje zcela přímočaře s celkovou prognózou, bez lokální kontroly onemocnění nelze dosáhnout dlouhodobé remise. Bylo opakovaně prokázáno, že nejlepší prognózu mají pacienti léčeni od počátku v centrech [15]. Hranice méně než 1 mm od nádoru jsou hodnoceny jako pozitivní okraj, tedy nedostatečně radikální resekce [12]. Se vzdáleností nad 1 mm nadále riziko lokální recidivy klesá a to až do 1 cm [13]. Obecně ale považujeme 2 mm zdravé tkáně kolem nádoru za dostatečné. Tyto doporučení však nelze brát absolutně, neb také velmi záleží na kvalitě tkáně. V kosti ale 2 mm vzdálenost od tumoru nestačí a někteří autoři doporučují dodržovat resekční vzdálenost až 15 mm [14] od okraje tumoru. Rozsah resekce plánujeme před operací dnes prakticky výhradně dle magnetické rezonance.

2.5) Magnetická rezonance a plánování chirurgické resekce

Pokrok v technologii magnetické rezonance (Magnetic Resonance Imaging, MRI) výrazně zpřesnil plánování chirurgických resekcí. Magnetická rezonance je nezastupitelná v hodnocení rozsahu postižení měkkých tkání a umožňuje identifikovat okraje nádoru, oblasti infiltrace a rozsah tzv. “peritumorózního edému”. Obecně platí, že za tzv. širokou resekci (wide resection, WR) považujeme resekci, která zahrnuje tumor včetně tzv. peritumorózního edému na MRI. Dnes již standartně používané přístroje s magnetem síly 1.5 Tesla (stále častěji i 3 Tesla) poskytují dostatečně podrobné zobrazení, které umožňuje plánovat resekce s přesností na 1 mm. Podmínkou a nezbytnou znalostí onkologického ortopeda je ale umět správně “číst” a indikovat

vyšetření magnetickou rezonancí. Sarkomy kostí se často a brzy šíří do měkkých tkání mimo kost a mohou zakládat i tzv. “skip metastázy”. Skip metastáza je definovaná jako nádorové ložisko uložené v témže kompartmentu, ale bez souvislosti s hlavním (primárním) nádorem a mimo peritumorózní edém. Tato ložiska se vyskytují až v 7% všech high-grade sarkomů [18] a nezdá se vyskytují i na opačné straně kosti. Při vyšetřování magnetickou rezonancí je nezbytné zobrazení celého postiženého kompartmentu (tedy v případě nádoru distálního femuru zahrnout do vyšetření i kyčelní kloub) aby tyto “skip-metastázy” nebyly přehlédnuty.

MRI z nádorové indikace by měla být vyhotovena unifikovanými sekvencemi před biopsií a poté po ukončení neoadjuvantní léčby, ideálně na jednom pracovišti aby byla objektivně porovnatelná. Z pohledu chirurga jsou nepostradatelné “axiální T1-vážené snímky”, které poskytují cenné informace při hodnocení tumorózní invaze do cév a nervů. V této sekvenci se tekutiny jeví tmavé a tuk se zobrazuje světlý díky své krátké relaxační době. Jedná se také o artefakty nejméně zatíženou sekvenci. Jsou-li cévy a nervy od nádoru v celém průběhu odděleny tukovým proužkem, lze je zachovat a při operaci od nádoru uvolnit. V opačném případě je nutno plánovat cévní náhradu nebo zvážit ablativní výkon. Sekvence STIR (Short Tau Inversion Recovery) naopak signál tuku potlačuje pomocí inverzního pulzu, takže se tuk na výsledných snímcích jeví jako tmavý a naopak zvýrazňuje abnormální tekutinu a edematózní prosáknutí tkání. Další sekvence jako např. DWI (Diffusion-Weighted Imaging) umožňují dle restrikce difúze hodnotit buněčnost léze oproti edému a tak lépe definovat tumor.

Určení rozsahu nádorového postižení a peritumorózního edému je nezbytné pro plánování rozsahu resekce a tedy i formy rekonstrukce. Obecně platí pravidlo, že při plánování hranic resekce v měkkých tkání se řídíme “restagingovou MRI”, tedy MRI pořízenou až po ukončené neoadjuvantní léčbě, kdežto při plánování rozsahu kostní resekce se držíme původní MRI. Vyjímkou jsou samozřejmě případy, kdy v průběhu neoadjuvantní léčby došlo k nádorové progresi. K tomu u klasických kostních nádorů dochází málokdy a proto je zpravidla možno již po iniciální MRI plánovat typ rekonstrukce, eventuálně nechat zhotovit na míru vyrobený 3D-tištěný implantát.

2.6) Interkalární defekt

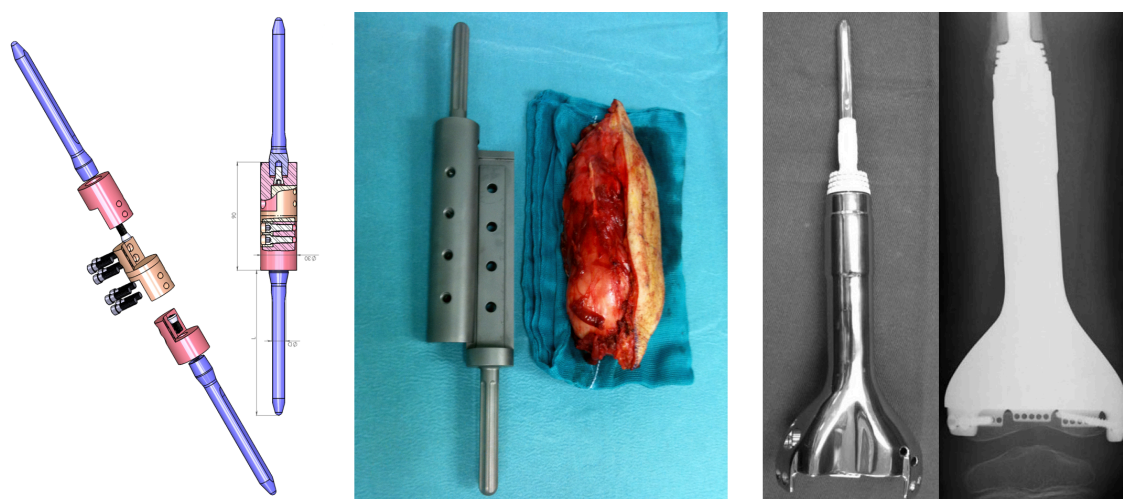
Většina zhoubných kostních nádorů má origo v metafýze nebo diafýze kosti. Epifýza, která je od těchto nádorů v dětském věku oddělena růstovou chrupavkou, tak zůstává často relativně dlouho ušetřena nádorové invaze. K hodnocení postižení epifýzy spoléháme pouze na MRI [16]. V případě, že je epifýza postižena, je zpravidla nutno resekovat celou polovinu kloubu, což v praxi většinou znamená náhradu celého kloubu tumorózní endoprotézou. V opačném případě můžeme nahradit pouze postižený úsek kosti a uchránit tak pacientovi jeho kloub. Pokud nahrazujeme střední část kosti a zachováme původní klouby na obou stranách, nazýváme takovou resekci “interkalární”. Diafyzární náhrada není úplné synonymum, neboť interkalární náhrada může zahrnovat i epifýzu kosti. Výhodou takové “kloub šetřící resekce” je zachování růstového potenciálu kosti minimálně na opačné straně kloubu, zachování subchondrální kosti a vazů bez narušení přirozené stability a kongruence nativního kloubu. Vyhneme se také řadě komplikací, které se pojí výhradně s endoprotetickou rekonstrukcí [17, 26]. Funkčně je tato varianta pro pacienta jednoznačně výhodnější. S rozvojem zobrazovacích metod a přesnosti resekce (např. díky peroperační CT navigaci) se zvyšuje i tlak na tuto formu rekonstrukce. Mluvíme tak dnes o éře o tzv. “joint-sparing surgery”.

2.7) Rekonstrukce interkalárního defektu

Nejklasičtější a historicky nejstarší formou rekonstrukce je užití masivního, hluboce zmraženého kostního štěpu od mrtvého dárce (massive bone allograft, MBA). Masivní aloštěpy jsou dodnes považovány za tzv. “zlatý standard” ke kterému jsou vztahovány ostatní formy rekonstrukce. Mají na rozdíl od jiných orgánových transplantátů relativně malou imunologickou reakci a není tak potřeba imunosupresivní léčba. Mezi známé nevýhody aloštěpů patří infekce, fragilita a někdy obtížná dostupnost rozměrově vhodného a kvalitního štěpu. Většina těchto štěpů dnes totiž pochází od starších lidí trpících osteoporózou.

Modernější alternativou masivního homoštěpu, která řeší nutnost objednání nebo přístupné kostní banky, jsou kovové interkalární spacers. Jejich velkou výhodou je

modularita a okamžitá dostupnost, odolnost vůči rezorpci a mírně nižší riziko infekce v porovnání s aloštěpy. Podstatnou nevýhodou oproti aloštěpu je ale fakt, že nikdy nedojde k fúzi s původní kostí. Mechanické síly na rozhraní dvou modulů pružnosti a menší odolnost kotvení implantátu k rotačnímu násilí vedou k časem nevyhnutelnému mechanickému selhání [20,21,34]. Ve snaze snížit riziko uvolnění se tyto spacers často kombinují s dlahou, čímž ale zase narůstá složitost rekonstrukce a potlačují se tak původní výhody. Další nevýhodou kovových diafyzárních náhrad je nutnost dostatečně dlouhého segmentu kosti na obou stranách ke kotvení dřívku, což výrazně limituje jejich použití. Většina primárních kostních nádorů se totiž nachází v metadiafyzární oblasti. Lze sice zhotovit na míru vyrobený implantát (zpravidla 3D-tisk z titanu) s úhlově stabilními šrouby, ale nevýhodou těchto implantátů je kromě ceny i doba zhotovení, čímž je eliminována další z výhod tohoto typu rekonstrukce (Obr.4).



Obr 4: *Vlevo* : příklady diafyzárních náhrad ; *Vpravo* : 3D tištěná interkalární protéza

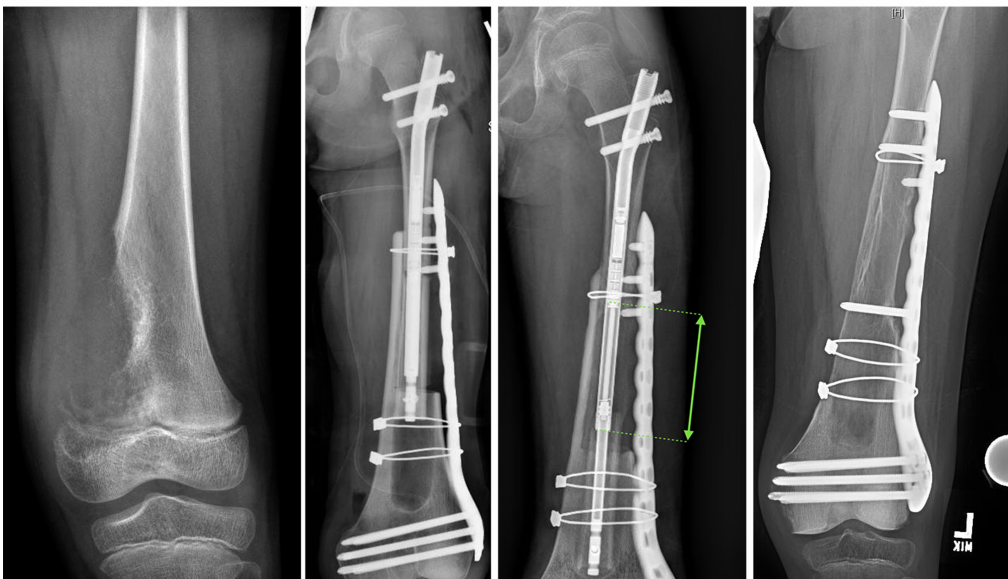
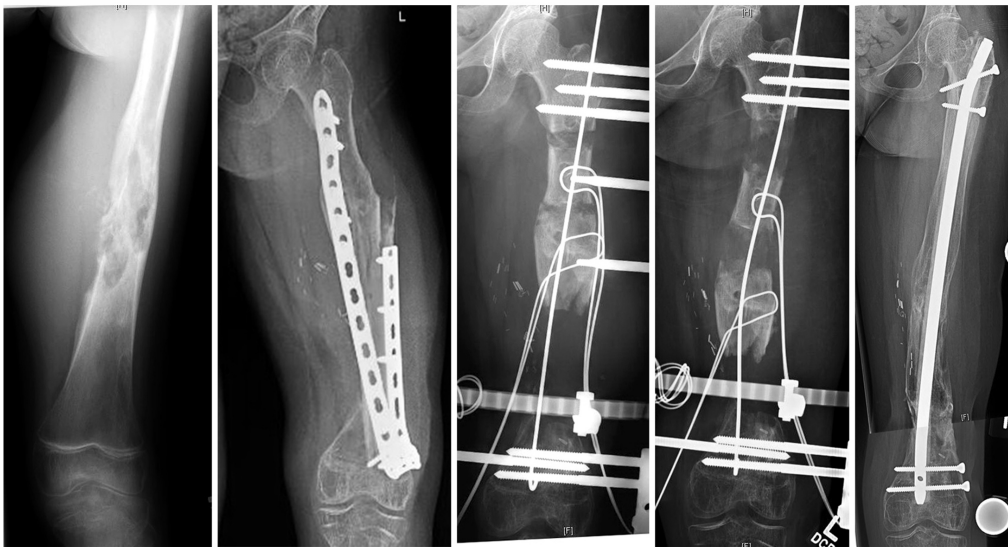
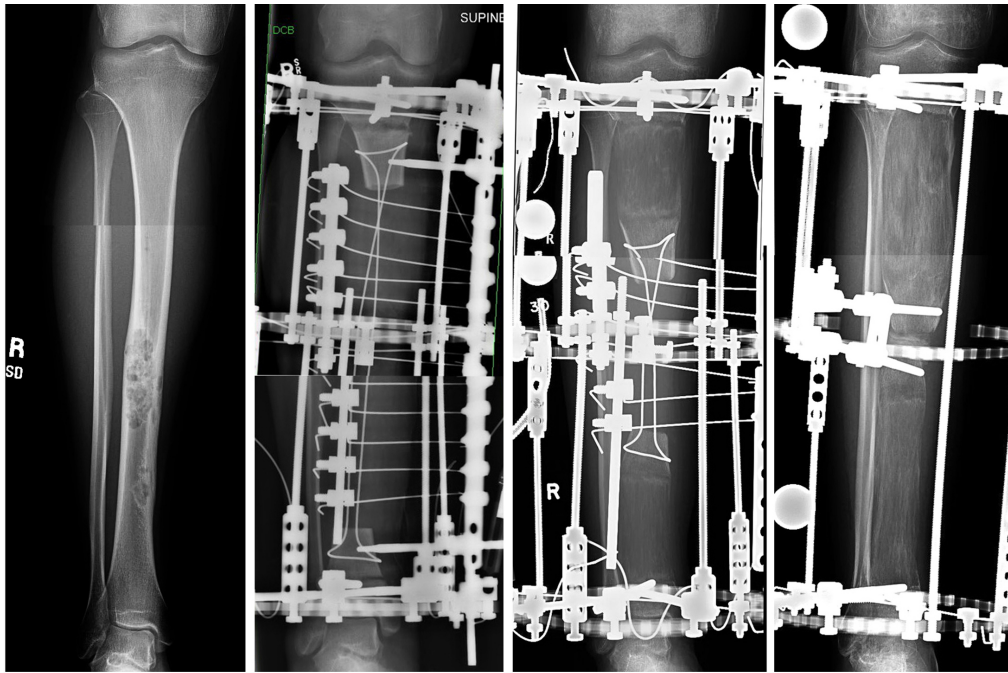
Alternativou kovových spacerů je výplň defektu akrylátovým cementem (polymethylmethacrylate cement, PMMA) s antibiotikem a přemostění osteosyntézou (hřeb nebo dlaho nebo kombinace). Toto řešení má nejméně infekčních rizik a lze tak nahradit libovolný defekt. Jejich durabilita v čase je ale nejistá [34] a riziko selhání pravděpodobně ještě nižší než u výše zmíněných diafyzárních náhrad.

Další možností náhrady diafyzárního defektu je tzv. Masquelet technika [24,25], kdy se defekt vyplní spongiózními štěpy a přemostí pevnou osteosyntézou. Podmínkou této techniky je ale přítomnost tkáňové pseudomembrány, která se vytvoří kolem

dočasného cementového spaceru, proto se této technice také říká “technika indukované membrány”. Spongioplastika se dělá až ve druhé době a je tak potřeba více operačních zákroků. Spongioplastiky je navíc často nutné opakovat. Výsledkem je sice živá kostní tkáň, ale její kvalita není příliš dobrá a má jen omezenou nosnost. Metoda není běžně používána a spíše je alternativou při řešení komplikací po selhání jiné formy rekonstrukce.

Podstatně kvalitnější kosti než Masquelet technikou dosahujeme s využitím tzv. kompresně-distrakční techniky [35]. Podstatou této techniky je zdokonalená Ilizarevova metoda kalotaxe [27], kdy je defekt po resekci tumoru postupně nahrazován kostním svalkem, který indukujeme tím, že defektem “táhneme” vitální kostní fragment. Fragment může být transportován pomocí zevně vyvedeného Schanzova hřebu, pomocí kabelu a nebo s využitím expanzního hřebu (např. Precice Nail). Rychlost posunu byla experimentálně stanovena na 1mm za den. Při menší rychlosti hrozí srůst, při větší rychlosti se neutvoří dostatečně kvalitní svalek a vzniká pakloub. Tsuchiya [28] prokázal, že tuto metodu lze kombinovat i s peroperačním zmrazením kosti. Metoda mražení kosti je poměrně specifická pro Japonské ostrovy a její podstatou je devitalizace tumoru zmrazením v tekutém dusíku, což umožní použít i tu část kosti, která by za normálních okolností musela být pro dosažení onkologické radikality odstraněna. Velké defekty jsou při použití metody kalotaxe zpravidla rekonstruovány pomocí dvou fragmentů, které mohou být taženy z opačných stran směrem k centru defektu nebo z jedné strany defektu, kdy jeden z fragmentů transportujeme dvojnásobnou rychlostí. Mezi fragmenty je pak stále zachována distrakce rychlostí 1mm za den (Obr 5). Touto metodou lze rekonstruovat libovolně dlouhý defekt a přidaná hodnota spočívá i v možnosti v jedné době řešit i potenciální délkovou diskrepanci končetiny [35]. Metodu lze (podobně jako Masquelet techniku) užít také v případě, že byla předchozí rekonstrukce extrahována pro infekt (38). Nevýhodou metody je kromě technické náročnosti především dlouhá přítomnost zevního fixátoru na končetině, která značně zhoršuje kvalitu života pacientů. Pravidelná prolongace navíc vyžaduje vysokou míru spolupráce rodiny a to i v péči o hygienu, neboť přítomnost pinů představuje riziko pro rozvoj “pin-track” infekce.

Poslední dvě možnosti rekonstrukce interkalárního defektu je buď pomocí samostatně stojící vaskularizované fibuly nebo formou kombinovaného štěpu. Tyto metody jsou podrobně rozebírány v jiných částech práce.

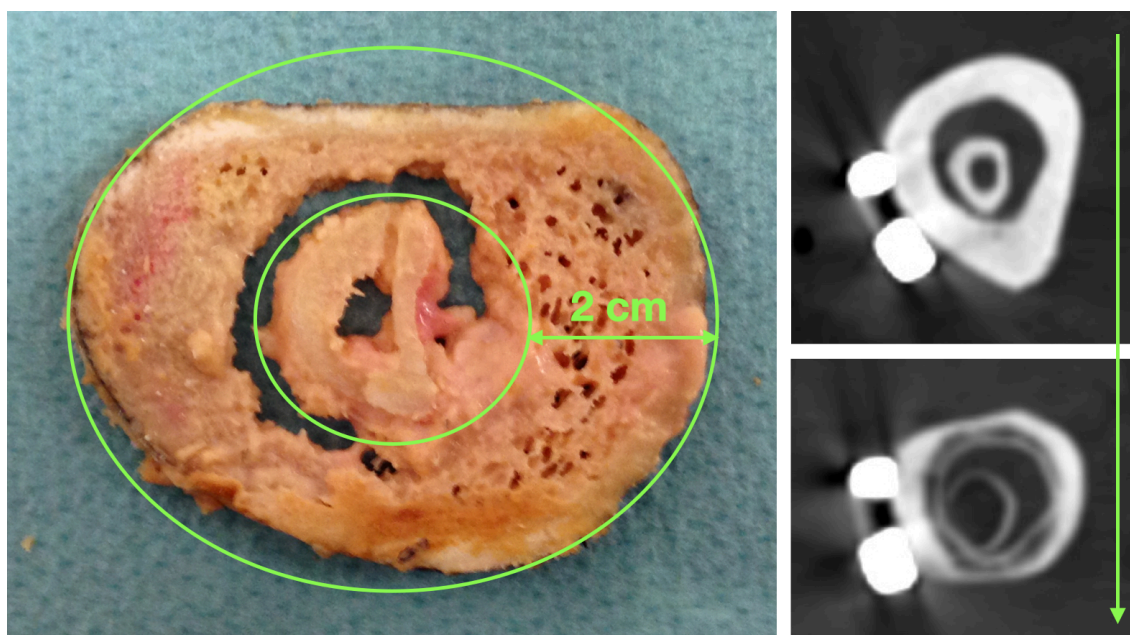


Obr 5: *Nahoře* : příklad “konvergentního” transportu u pacienta po resekci diafýzy tibie pro Adamantinom ; *Uprostřed* : příklad rekonstrukce diafýzy stehenní kosti pomocí „paralelního“ transportu kostních fragmentů u pacientky po resekci HG Osteosarkomu; *Dole* : příklad transportu kostního fragmentu “dovnitř aloštěpu” pomocí expanzního hřebu Precice nail.

ZDROJ [35]: Lesensky J, Prince DE. Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):715-727. doi: 10.1007/s00590-017-1998-5. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643081.

3) VYMEZENÍ CÍLŮ A FORMOVÁNÍ HYPOTÉZY

S ohledem na principy remodelace kosti (viz výše) lze předpokládat, že kombinovaný štěp vystavený mechanické zátěži se bude v čase remodelovat. Hlavní nosnou funkci plní zpočátku aloštěp, který navazuje na kortiku pahýlů kosti. Jedná se sice o avitální tkáň, ale pro kost unikátní forma uspořádání hydroxyapatitových krystalů zůstává zachována. V aloštěpu, který podléhá deformačním kompresním a tažným silám, tak budou vznikat lokální elektromagnetická pole. Tato pole budou atrahovat živé osteoblasty, Aloštěp sice žádné živé osteoblasty neobsahuje, ty se ale nachází ve fibule, která je uložena v jeho centru. Nejvíce osteopotentních buněk se nachází v jejím periostu, který je také uložen nejblíže aloštěpu. Vzdálenost na kterou jsou osteoblasty schopny z kosti migrovat je sice omezena na 1-2cm (viz výše), ale při koncentrickém uložení fibulárního štěpu se v tomto dosahu nachází de facto celý aloštěp (Obr 6).



Obr 6: *Vlevo:* je histologický preparát z jednoho našeho extrahovaného štěpu (avitální) – dobře zde lze ale demonstrovat situaci, že celý aloštěp se nachází ve vzdálenosti 2cm od periostu fibulárního štěpu.; *Vpravo:* dokonáný proces remodelace aloštěpu. Je velmi zřetelně vidět pokles denzity fibuly.

Bude tedy docházet ke změnám tvaru, struktury i denzity kostní tkáně. Lze předpokládat, že nejčasnější změny se budou týkat kostní denzity. Tyto změny sice nemusí být patrné prostým okem, ale teoreticky je lze objektivně hodnotit pomocí CT denzitometrie. Ve fibule, která se nachází v centru rekonstrukce a nejsou na ni vyvíjeny mechanické nároky, bude naopak převažovat osteoklastická aktivita a kost bude v čase podléhat tzv. osteoporóze z inaktivity. Prostor mezi oběma kostmi (fibulou a aloštěpem) se in vivo záhy vyplní vazivem, které pak může sloužit jako lešení, které usnadní migraci osteoblastů do místa elektromagnetické aktivity v aloštěpu. Lze předpokládat, že “cestou”, budou také podobně jako při sekundárním hojení kosti ukládat osteoid a prostor mezi fibulou a aloštěpem bude postupně “zarůstat” kostí. Bude-li aloštěp podléhat remodelaci, v první fázi jej bude organismus resorbovat a až posléze nahrazovat vlastní kostní hmotou.

Předpokládáme tedy změny v kostní denzitě na straně fibuly i ve směru mínus. Přírůstek kostní hmoty lze naopak očekávat v prostoru mezi fibulou a aloštěpem a později na vnitřní straně aloštěpu.

Cílem mé PhD práce bylo vyvinout metodiku neinvazivního hodnocení vitality fibuly, která by byla dostatečně přesná a spolehlivá a poskytovala informaci o úspěchu transplantace v časném pooperačním období, kdy je současně i největší riziko komplikací. Inspirací byla Mannfriniho práce popisující změny aloštěpu na CT [6]. Předpokladem mého výzkumu bylo, že k měřitelným denzitometrickým změnám, jež jsou odrazem aktivní remodelace a tedy vitality rekonstrukce dochází podstatně dříve, než jsou zaznamatelné prostým okem. Snažil jsem se vyvinout metodiku založenou na CT denzitometrii, která by byla objektivní, reprodukovatelná a dávala časnou a jasnou odpověď na otázku zda je fibula vitální či nikoli.

Součástí mé práce je i objektivní retrospektivní hodnocení výsledků a jejich porovnání s alternativními metodami interkalárních rekonstrukcí.

Byly testovány dvě hypotézy :

Hypotéza 1 :

CT denzitometrická analýza je spolehlivá a objektivně reprodukovatelná metoda k hodnocení vitality fibuly uložené uvnitř aloštěpu. Informace o úspěšnosti autotransplantace v relativně časném pooperačním období nám umožní upravit doporučení stran možné zátěže končetiny a také to, jak postupovat v případě časně komplikace. Zda stačí pouze naložit sádku nebo je nutno pacienta re-operovat.

Hypotéza 2 :

Úspěšná transplantace fibuly formou kombinovaného štěpu snižuje riziko pooperačních komplikací a klinicky se projeví v lepších funkčních výsledcích v porovnání s ostatními metodami rekonstrukce. Tyto výsledky budou objektivně měřitelné a budou korelovat se změnami na CT.

4) POPIS POUŽITÝCH METOD

4.1) Soubor pacientů

Sledování byli všichni pacienti s diafyzární náhradou stehenní kosti. Zahrnuti byly pouze defekty vzniklé resekcí nádoru, kdy byla prováděna primární rekonstrukce. Vyloučení byli pacienti s rekonstrukcí pro úrazové defekty, záněty či jiné vzácné indikace. Také byli vyloučení pacienti s diafyzární náhradou jiné dlouhé kosti (bérec, paže), či kombinovanými výkony. Období sledování bylo stanoveno na rozmezí 10-ti let od roku 2012. Konec sledování byl definován jako poslední klinická návštěva, úmrtí nebo explantace rekonstrukce. Kromě základních demografických údajů, histologie a typu rekonstrukce, byly součástí hodnocení i délka rekonstruovaného defektu, doba operace (od incize do zašití - tzv. "skin-to-skin"), peroperační krevní ztráty a nutnost observace na ARO.

Všichni hodnocení pacienti byli po operaci pravidelně sledováni v ambulanci řešitele. Při každé ambulantní kontrole byl zhotoven prostý rentgenový snímek ve dvou, na sebe kolmých rovinách a klinické zhodnocení funkčního stavu pomocí MSTS skórovacího systému. Většina pacientů měla minimálně jedenkrát ročně zhotoveno CT vyšetření operované končetiny. Pacienti s kombinovaným štěpem měli CT každého půl roku. Dokumentovány byly všechny komplikace včetně morbidit v místě odběru u skupin s použitím vaskularizované fibuly. Byly zaznamenávány všechny revizní operace včetně resutury rány nebo prosté doplňující spongioplastiky v místě osteotomie. Selhání rekonstrukce bylo definováno jako odstranění rekonstrukce a konverze na jinou nebo amputace končetiny.

Celkem bylo identifikováno 57 pacientů s femorální rekonstrukcí. Z těchto pacientů byla u 14-ti provedena rekonstrukce prostým masivním aloštěpem, 15 pacientů mělo rekonstrukci kombinovaným štěpem, 16 pacientů pomocí kombinace osteosyntézy a cementového spaceru, pět pacientů mělo rekonstrukci pomocí metalické interkalární endoprotézy, tři pacienti měli rekonstrukci pomocí samostatně stojící vaskularizované fibuly a čtyři pacienti měli variabilní formy rekonstrukce (nevaskularizovaná fibula v kombinaci s autologní spongioplastikou, Masquelet technika nebo fibula ložená paralelně s aloštěpem). Z hodnocení byli vyloučeni pacienti pro nedostatek dat

(chybějící CT vyšetření nebo ztráta sledování), nespolupráci nebo nestandardní operační postup. Dva pacienti měli například kolem fibuly pouze hemicirkulární aloštěp a nelze je tak zahrnout do skupiny kombinovaného štěpu ani do skupiny samostatné fibuly, jelikož by významně zvýšili heterogenitu malého souboru.

Pacienti s unikátními a nestandardními formami rekonstrukce nebyli hodnoceni. Po splnění vylučovacích kritérií tedy hodnotíme 41 pacientů s náhradou diafýzy stehenní kosti po resekci nádoru za období 10-ti let. Z toho bylo celkem 14 pacientů s cementovou náhradou, 3 pacienti s interkalárním spacerem, 3 pacienti se samostatně stojící vaskularizovanou fibulou, 11 pacientů s prostým aloštěpem a 10 pacientů s kombinovaným štěpem dle Capanny.

Pacienti s prostým aloštěpem byli zahrnuti do “hlavní” publikace jako kontrolní skupina ke skupině kombinovaného štěpu [31]. Pacienti s jinými formami rekonstrukce byli hodnoceni a publikováni odděleně [34, 35, 36]. Doplnkovou publikací je pak publikace analyzující řešení infekčních komplikací [26] tumorózních endoprotéz, které stojí vždy jako alternativa k interkalární rekonstrukci.

4.2) Použité techniky rekonstrukce v hodnoceném souboru

- přehled a shrnutí základních charakteristik s příklady

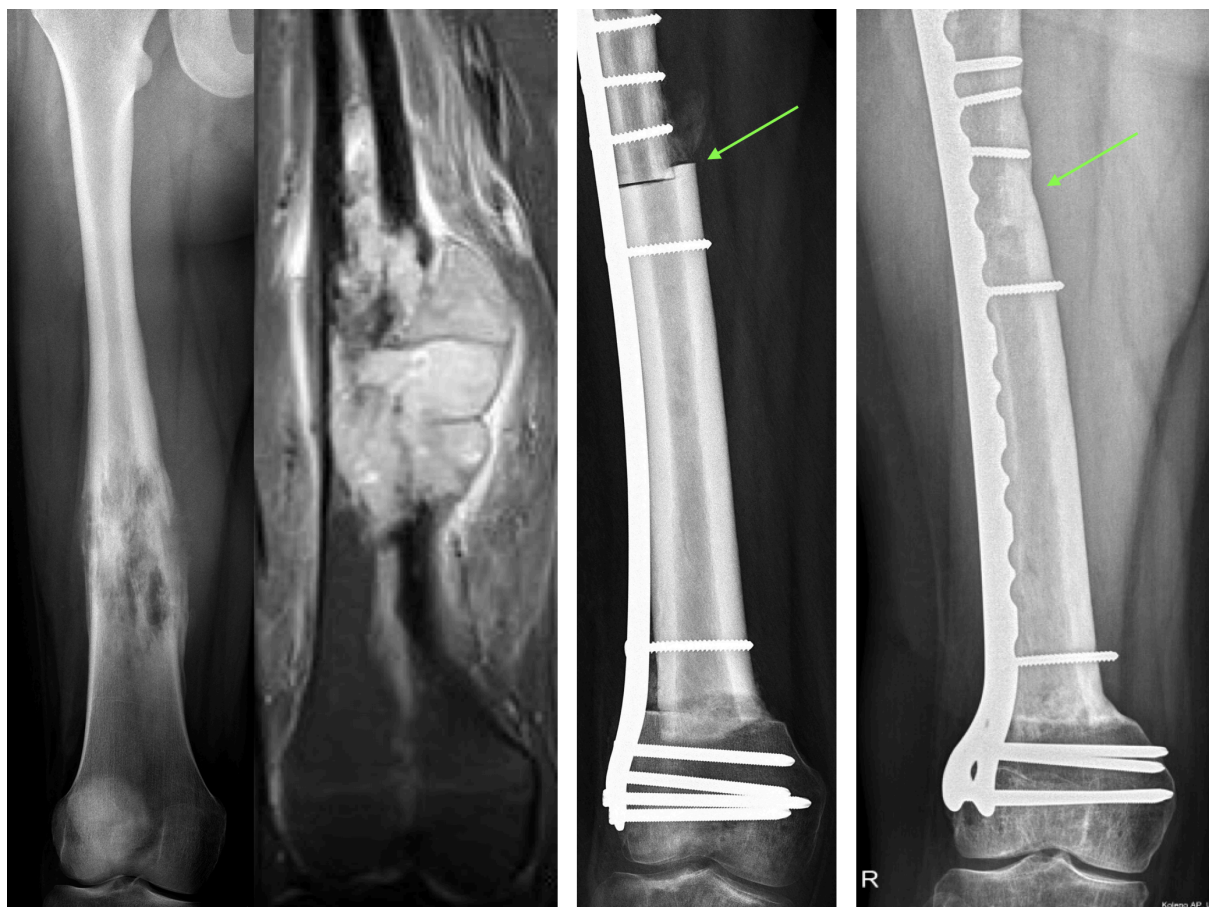
4.2.1 Rekonstrukce prostým aloštěpem

Provedení: Po resekci nádoru je opracován strukturální aloštěp požadované délky. Dle možnosti volíme vždy s rezervou větší aloštěp a to co do délky, tak i do šířky.

Výhody: relativně krátký operační čas, možnost náhrady i metafyzární oblasti (na rozdíl od diafyzárních protéz), fúze na rozhraní rekonstrukce, která přispěje k pevnosti a durabilitě rekonstrukce.

Nevýhody: nutnost objednání aloštěpu v předstihu před plánovanou operací nebo dostupnost kvalitní vlastní kostní banky (“over-sized” štěp se hůře shání pro skeletálně dospělé a fyzicky vysoké pacienty), zvýšené riziko infekce (primárně = kontaminovaný aloštěp /nekvalitní odběr nebo skladování/; sekundárně = malá odolnost mrtvé kosti k

hematogenní infekci), oslabování rekonstrukce v dlouhodobém horizontu vlivem postupné demineralizace a rezorbce transplantované kosti.



Obr 7: *vlevo:* 16-tiletá pacientka s dg. HG Osteosarkomu v netypické diafyzární lokalizaci. *Vlevo* RTG a MRI nález v době diagnózy.

střed: RTG 6 týdnů po rekonstrukci a *vpravo* 9 let po rekonstrukci. Zelené šipky značí místo tzv. “step-cut” osteotomie (viz výše). Pro zlomení dlahy byla pacientka 4 měsíce po ukončení léčby reoperována.

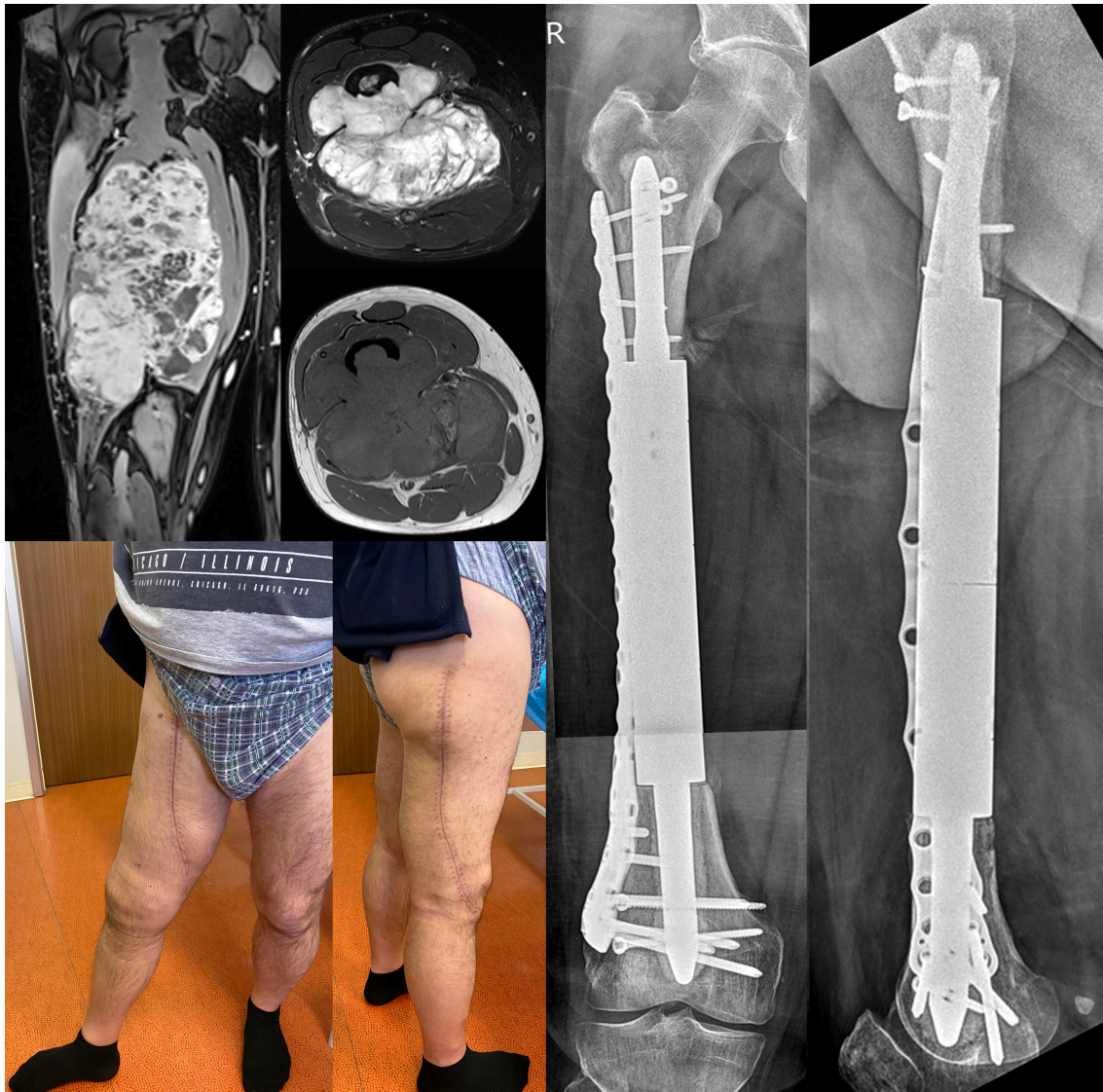
vpravo: RTG jedenáct let po operaci bez známek recidivy onemocnění. Je vidět, že “step-cut” osteotomie byla integrována a kost pacientky zesílila na šíři původně většího aloštěpu, který s výjimkou krátké oblasti v blízkosti živé kosti zůstává jinak zcela neměnný. Pacientka plně zatěžuje bez opory a bez bolesti, nicméně není schopna běhu. Její MSTS skóre bylo v době hodnocení 27/30.

4.2.2 Rekonstrukce pomocí diafyzární protetické náhrady

Provedení: Po resekci nádoru je do obou konců původní kosti postupně zacementována vždy jedna polovina diafyzární náhrady. Obě části jsou poté spojeny šrouby v jeden celek (Obr.4 výše).

Výhody: modulární systém umožňuje sestavit délku náhrady a peroperačně podle aktuální potřeby nahradit tak defekt i jiné délky než bylo plánováno předoperačně. Odpadá tak potřeba objednávat s předstihem, jako například aloštěp nebo custom implantáty. Odpadá i nutnost přípravy aloštěpu, která peroperačně zdržuje.

Nevýhody: dříky interkalární protézy potřebují zpravidla minimálně 10 cm ke kotvení a nelze tedy rekonstruovat metafyzární defekty (které jsou v onkologické operativě častější než prostý centrální defekt diafýzy). Rotační nestabilita těchto spacerů navíc vyžaduje kotvení dříků i pomocí interferenčních šroubů a často doplňujeme i přemostující dlahu. Toto komplikuje a prodlužuje montáž.



Obr 8: *Vlevo nahoře: MRI 52-letého pacienta s objemným extraskeletálním chondrosarkomem, který sekundárně uzuroval a destruoval diafýzu femuru.*

Vpravo (RTG): resekce byla provedena ze dvou incízi - mediálně byl vypreparován svazek, laterálně dokončena resekce a provedena rekonstrukce pomocí interkalární protézy a přemostující dlahy.

Vlevo dole (klinické foto): pacient plně zatěžuje, ale není schopen sportovní aktivity ani větší zátěže. Pracuje jako řidič autobusu. Jeho MSTS skóre v době hodnocení bylo 23/30.

4.2.3 Cementový spacer s přemost'ující osteosyntézou

Provedení: Po resekci nádoru je provedena přemost'ující osteosyntéza s ponecháním defektu kosti, který je následně vyplněn kostním polymetylmetakrylátovým (PMMA) cementem. Ke stabilizaci a přemostění defektu je možno použít dlahu i hřeb nebo kombinaci obojího.

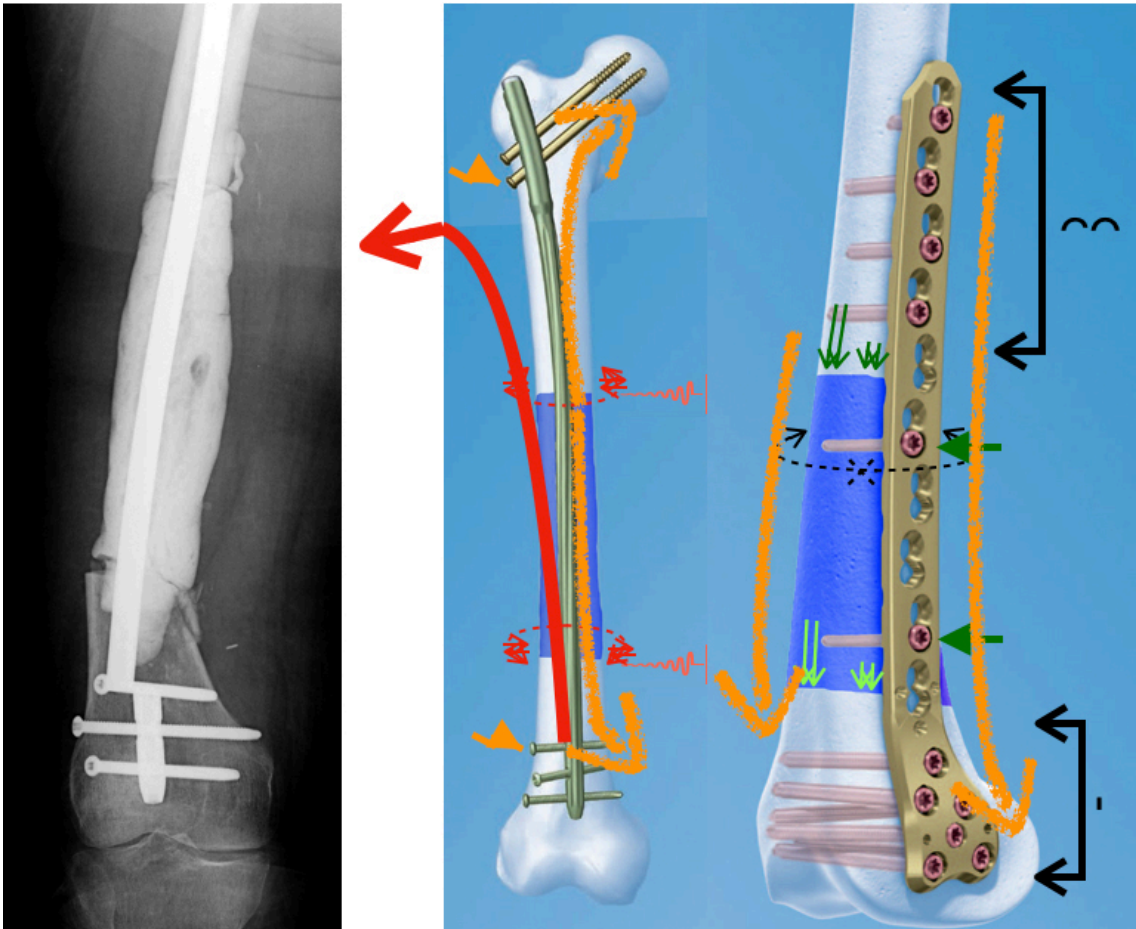
Výhody: Takto lze vyplnit zcela libovolný defekt včetně metafyzární oblasti. Navíc cement (zpravidla smíchaný s antibiotikem) snižuje riziko infekce. Technická jednoduchost navíc zkracuje operační čas, což tuto metodu činí lákavou u rizikových pacientů.

Nevýhody: Cement není s kostí nikterak spojen a k fúzi nikdy nedojde. Neklid na rozhraní cementu a kosti tedy vede k postupnému uvolnění osteosyntézy a časem k nevyhnutelnému mechanickému selhání rekonstrukce.



Obr 9: vlevo: 79-tiletá pacientka s HG PUS (pleomorfni nediferencovaný sarkom) stehna, který uzuroval velkou část diafýzy stehenní kosti. Byla provedena resekce a kost rekonstruována pomocí cementového spaceru a duální osteosyntézy hřebem a dlahou.

vpravo: 63-letá pacientka po resekci distální metadiafýzy femuru pro dediferencovaný chondrosarkom. Byla provedena rekonstrukce cementovým spacerem a fixace dlahou.



Obr 10: vlevo: příklad mechanického selhání rekonstrukce na rozhraní kosti a cementu v důsledku mechanického neklidu

vpravo: analýza působících sil na místa rozhraní cement-kost v případě použití pouze hřebu nebo pouze dlahy. Samostatná dlahy má o něco lepší mechanický profil díky zahrnutí cementového spaceru do přenosu sil.

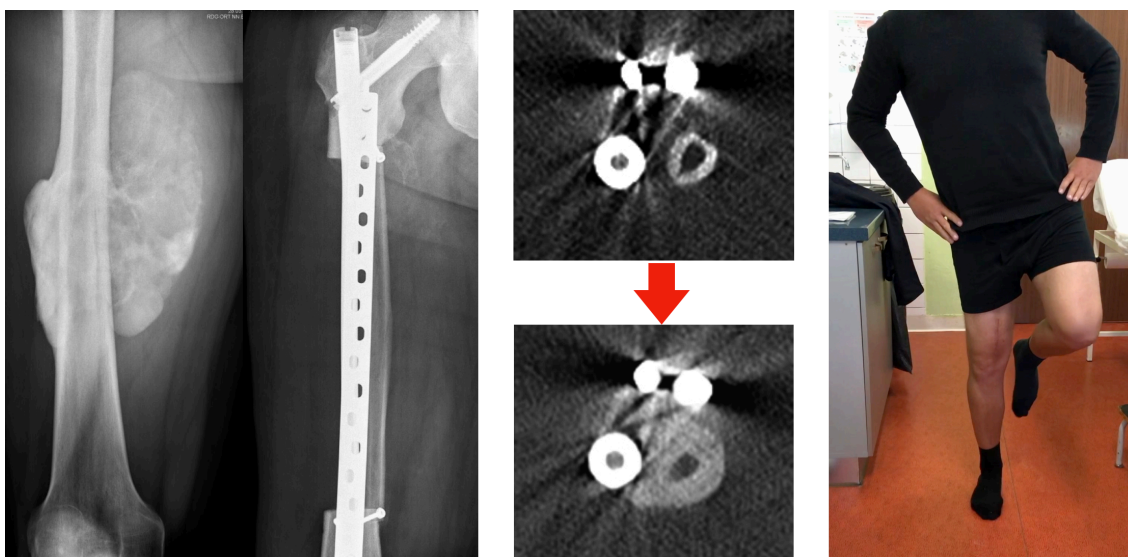
ZDROJ: Lesenský J, Mavrogenis AF. Cement Intercalary Reconstruction After Bone Tumor Resection. Orthopedics. 2021 Jul-Aug;44(4):e593-e599. doi: 10.3928/01477447-20210618-23. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34292839.

4.2.4 Samostatně stojící vaskularizovaná fibula

Provedení: Do defektu po resekci tumoru je vložena fibula, která je odebrána za stejných podmínek jako při Capanna technice (viz níže), ale stojí samostatně bez podpory masivního aloštěpu. Pevnost rekonstrukce zajišťuje pouze osteosyntetický materiál (podobně jako při použití PMMA spaceru).

Výhody: Výhoda oproti PMMA spaceru je, že fibula časem sroste s pahýly femuru a tak dojde k vymizení neklidu na rozhraní kost-rekonstrukce. Časem také narůstá její pevnost a rekonstrukce tak postupně zesiluje a přizpůsobuje se mechanické zátěži. Výhodou oproti kombinovanému štěpu dle Capanny je fakt, že fibula není zcela uzavřena v aloštěpu a je tak jednak menší riziko utlačení cévní stopky a také vrůstáním cév do periostálního toulce z okolí se postupně augmentuje i cévní zásobení transplantované kosti. Také odpadá nutnost přípravy a montáže aloštěpu, čímž se zkracuje operační čas a klesá lehce technická náročnost na provedení.

Nevýhody: Nevýhodou je především gracilita rekonstrukce v časném pooperačním období a vysoké riziko zlomení fibuly a uvolnění osteosyntézy. Tito pacienti prodělají v průměru pět a více re-operací, než je dosaženo dostatečné pevnosti rekonstrukce. Jednou z možností jak této komplikaci předejít je požití tzv. “double-barrel” techniky. Při této technice je fibula po odběru šetrně “přelomena na dvě poloviny” s ponecháním kontinuity periostu na straně fibulárních cév a poté vložena zdvojeně do defektu. Limitací této metody je mimo jiné fakt, že takto lze nahradit pouze kratší defekty.



Obr 11 (předchozí strana): *vlevo: 32-letý pacient s paroseádním osteosarkomem. Po resekci 25cm diafýzy byla provedena náhrada prostou fibulou (důvodem byla i nedostupnost adekvátně velkého aloštěpu) a osteosyntéza dlahou a hřebem; střed: na konsektivních CT vyšetřeních je vidět postupná hypertrofie fibuly, která tak přebírá od kovu nosnou funkci ; vpravo: klinický výsledek po 5-ti letech od operace. Pacient plně zatěžuje včetně rekreačního sportu (fotbal, lyže, cyklistika). Jeho MSTS skóre v době hodnocení bylo 29/30.*

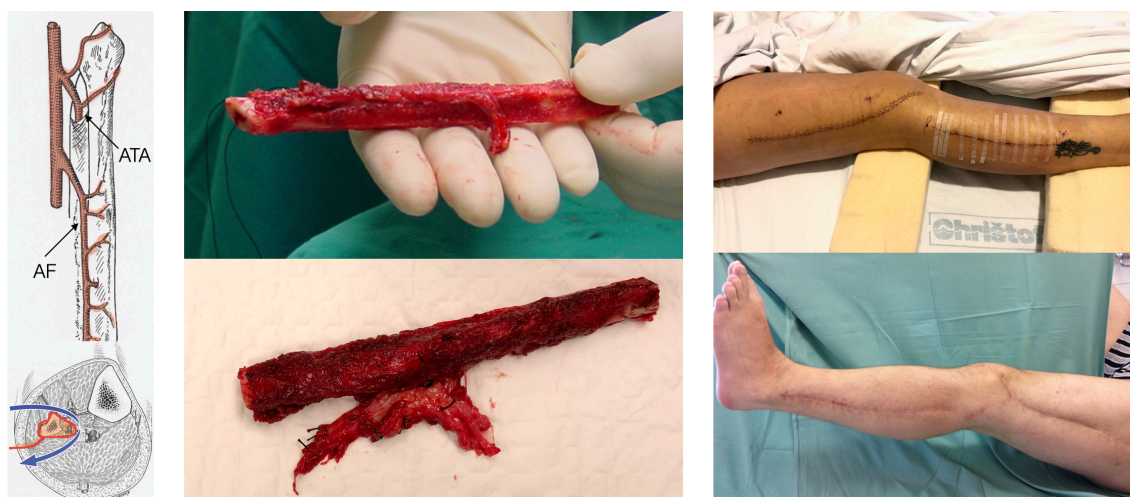
4.2.5 Kombinovaný štěp dle Capanny (viz níže)

4.3) Operační postup kombinované náhrady dle Capanny

Fáze resekce nádoru je identická pro všechny popisované metody a není předmětem této analýzy. Ještě před zahájením odběru fibuly zpravidla provedeme dočasnou dlahovou fixaci stehenní kosti a změříme přesně defekt.

Hlavní část rekonstrukční fáze začíná odběrem vaskularizované fibuly z lýtky pacienta. Je možno odebírat z ipsilaterální i kontralaterální končetiny. Výhoda odběru z kontralaterální končetiny je především to, že je odběr možno provádět souběžně s resekci nádoru a zkrátí se tak celkový operační čas. Nevýhodou tohoto postupu je, že jednak snižuje operační komfort obou operačním týmům a zejména je takto poškozena i zdravá končetina. Poškození zdravé končetiny je nežádoucí jak v časném pooperačním období, jelikož pacient není chopen adekvátně odlehčovat končetinu s rekonstrukcí a také v případě, že je v případě komplikací nutno ve druhé době postiženou končetinu amputovat, zůstává nám končetina s pouze jednou kostí na bérci, což může vést i k únavové zlomenině tibie. Na našem pracovišti proto odebíráme fibulu vždy z ipsilaterální strany a to i z toho důvodu, že “odpojení” fibuly z trifurkace popliteální tepny ponecháváme vždy až na samý závěr, aby byla co nejvíce zkrácena doba ischemie štěpu. V mezidobí první skupina připravuje aloštěp a chystá v místě rekonstrukce vhodné donorové cévy. Fibulu odebíráme vždy z posterolaterálního přístupu při předním okraji lýtkového svalu. Fibula je odebrána s celým průběhem obou fibulárních cév (arterie a véna) a to včetně periostálního toulce s částí svalových úponů (Obr.12).

Fibulární svazek totiž krom hlavní nutritivní cévy ve svém průběhu vydává i celou řadu dalších cévních spojek do periostu kosti. Fibulu vždy odebíráme dle možností o 2-4 cm delší než je změřený defekt, aby docházelo k překryvu mezi fibulou a pahýlem femuru. Délka odebrané fibuly je limitována proximálně průběhem peroneálního nervu a distálně syndesmózou. Příliš krátký distální fragment fibuly představuje riziko rozvoje valgózní deformity hlezna a obecně se doporučuje ponechat vždy alespoň 6-7 cm distální fibuly. John H Healey a ostatní publikovali v roce 2009 studii, kde dospěli k závěru, že index věku a délky reziduální fibuly v centimetrech pod “16“ silně predikoval rozvoj deformity [30]. Na našem pracovišti se držíme tohoto pravidla a odebíráme fibulu vždy co nejproximálněji a v případě, že reziduální délka distální fibuly nesplňuje uvedená kritéria, provádíme dočasnou stabilizaci syndesmózy šroubem.



Obr 12: vlevo: schéma průběhu větvení popliteální tepny – ATA (a.tib.ant.) běží po přední straně interoseální membrány, kdežto AF (a.fibularis) běží po dorzální straně paralelně s ATP (a.tib.post), která často (zejména u dětí) leží velmi blízko a je nutno její polohu během operace verifikovat. střed: odebrané fibulární štěpy včetně periostálního svalového toulce. vpravo: klinické foto demonstrující postero-laterálně uloženou jizvu po odběru fibuly (pacient vpravo dole trpí kontrakturou šlachy dlouhého flexoru palce).

Paralelně s odběrem fibuly probíhá i příprava aloštěpu. Aloštěp objednááme vždy co největší, aby byla dutina dostatečně prostorná pro fibulu. Překryv aloštěpu využíváme k “step-cut” osteotomii, která urychluje hojení na rozhraní s vlastní kostí. Schodovitá osteotomie zvětšuje kontaktní plochu mezi kostí pacienta a aloštěpem. Kost

pacienta v délce přesahujícího aloštěpu pouze lehce zarovnáme, abychom pro aloštěp zbytečně neobětovávali vitální kost (Obr.13).



Obr 13: *Vlevo: principem “step-cut” neboli schodovité osteotomie, kdy je zvýšena velikost kontaktní plochy mezi aloštěpem a kostí pacienta. Vhodnou kombinací tahových šroubů a komprese v DCP otvoru dlahy lze docílit maximálního kontaktu ; Vpravo: příklady schodovité osteotomie u dětských pacientů s “over-sized” aloštěpy.*

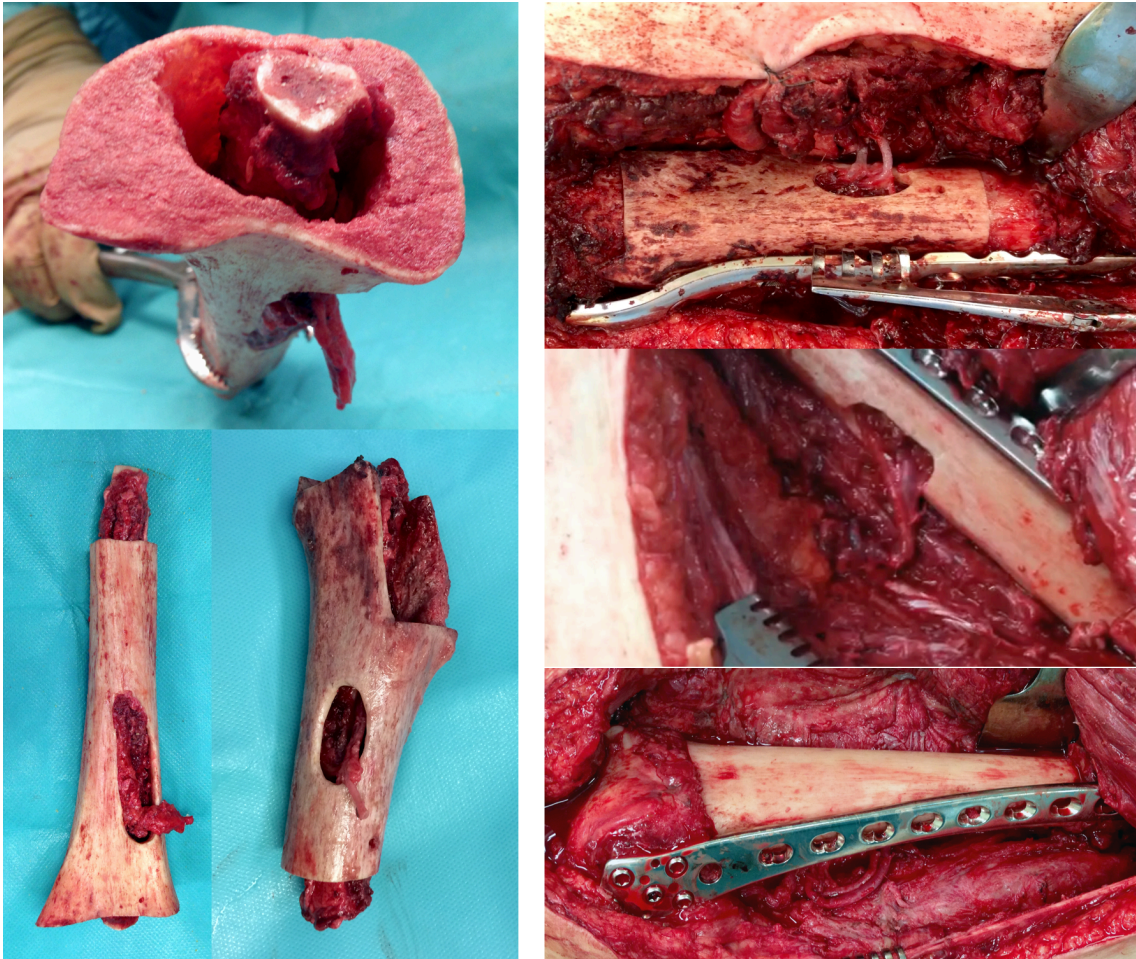
V místě plánované rekonstrukce si mezitím plastický chirurg vybírá jednu z mnoha “předpřipravených” donorových cév. Při resekci nádoru musíme na toto myslet a větší cévy (zpravidla perforátory) nekoagulujeme ale naopak označujeme dlouhým stehem. Poté co mikrochirurg definitivně označí, která céva bude použita pro anastomózu, provádíme rekonstrukci defektu s vloženým aloštěpem a polohu donorové cévy na aloštěp zaznačíme. Poté aloštěp opět vyjmeme a v místě kde bude vyvedena stopka fibulárních cév vybrušujeme trepanační otvor. Otvor musí být prostorný a okraje zahlazeny, aby nedocházelo k zalomení a útlaku cévní stopky. Fibulu je možno do defektu vložit i opačně (“vzhůru nohama”) a donorová céva tedy může být v proximální i distální části. Donorová céva v centru rekonstrukce je nevhodná neboť cévy od fibuly odstupují asymetricky. Funkčnost mikroanastomózy je zcela zásadní pro úspěch operace a v případě suboptimálního uložení donorové cévy někdy odebíráme i cévní štěp z vena saphena k provedení “bridge-štěpu” (Obr.14). To ale znamená, že je nutno

dvojnásobné množství anastomóz, což jednak prodlužuje operační čas a jednak zvyšuje i riziko selhání a proto je tento krok třeba vždy řádně zvážit.

Až v této fázi je fibula “odpojena” od donorových cév a vložena do aloštěpu (Obr.14). Ještě jednou se ujišťujeme, že v aloštěpu je pro fibulu dostatek místa a v případě že ne, tak musíme štěp odpovídajícím způsobem upravit. Následně dokončíme rekonstrukci - fibula je press-fit vtlačena svým přesahem do diafýzy a metafýzy pahýlů femuru (eventuálně je upravena, aby to bylo technicky možné) a kombinovaný štěp stabilizujeme in situ přemostující dlahou. Vždy volíme dlahu, která překlene celou délku aloštěpu neboť alternativní použití dvou dlah (vždy na jednu osteotomii) zvyšuje riziko zlomení aloštěpu v jeho centru. Do vlastního aloštěpu zavádíme pouze minimum monokortikálních šroubů, jelikož tyto pouze narušují jeho integritu a nezvyšují celkovou pevnost rekonstrukce. Šrouby pouze aloštěp rotačně stabilizují a přidržují in situ. Je také nutno myslet na to, aby šrouby neporanily cévy fibuly uvnitř štěpu.

Až po stabilizaci celé rekonstrukce dokončuje mikro-chirurg mikro-anastomózu. Na našem pracovišti vždy dbáme na to, aby byl ze štěpu odpovídající venózní návrat. Jsou ale autoři, kteří tuto podmínku zpochybňují.

Uzávěr rány je vždy veden tak, aby měkké tkáně netlačili na cévní stopku a nikdy pooperačně nenakládáme elastický obvaz.



Obr 14: *vlevo: připravené aloštěpy s trepanačním okénkem, kterým je vyvedena cévní stopka vaskularizované fibuly; vpravo: hotová rekonstrukce po dokončení cévní mikroanastomózy (vpravo dole je užita metoda “bridging štepu” z v.saphena)*

4.4) Klinické hodnocení pacientů

Všichni pacienti byli sledováni v ambulanci řešitele. Probíhala zde předoperační konzultace a indikační rozvaha. Metoda rekonstrukce nebyla volena randomizovaně, ale s ohledem na specifika, přání a očekávání jednotlivých pacientů.

Všichni pacienti byli sledováni klinicky i pomocí zobrazovacích metod. Během návštěvy byl vždy zhodnocen funkční stav s pomocí škály MSTS (Musculo-Skeletal

Tumor Society). Tento skórovací systém je specifické hodnocení, které slouží k určení fyzického a duševního zdraví pacientů po operacích sarkomů končetin.

Klasifikace byla poprvé přestavena na společném kongresu Amerického ISOLS (International Society Of Limb Salvage) a MSTS v roce 1981. Důvodem byla potřeba standardizovaného systému hlášení konečných výsledků různých chirurgických alternativ po zachovných a ablativních výkonech u nádorů pohybového aparátu. Během následujících čtyř symposií, která se konala každé dva roky, se neustále vyvíjely zkušenosti se systémem, který v roce 1989 rozsáhle testovala v terénu Společnost pro muskuloskeletální nádory (MSTS). Tento systém funkčního hodnocení přijaly MSTS a ISOLS pro své společné studie a prezentace programů. Systém přiřazuje číselné hodnoty (0-5) pro každou ze šesti kategorií: bolest, funkce a emoční přijetí u horních a dolních končetin; opory a chůze u dolních končetin; a polohování rukou, obratnost a schopnost zvednutí břemene u horních končetin. Součástí jsou demografické informace a složka spokojenosti pacienta. Vypočítává se číselné skóre a procentuální hodnocení, které umožňuje porovnání výsledků. Systém byl testován v terénu u 220 pacientů s nízkou (+/-) variabilitou mezi pozorovateli. Byl účastníky dobře přijat a jeho používání doporučuje MSTS k usnadnění validních srovnávacích studií konečných výsledků operací muskuloskeletálních nádorů (tabulka níže).

Při klinických návštěvách byly pořizovány i klinické fotografie operovaných končetin, popřípadě video chůze a rozsahu pohybu.

MSTS skórovací systém pro dolní končetinu

Score	Pain	Function	Emotional	Supports	Walking	Gait
5	No pain	No restriction	Enthused	None	Unlimited	Normal
4	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate
3	Modest	Recreational restriction	Satisfied	Brace	Limited	Minor cosmetic
2	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate
1	Moderate	Partial restriction	Accepts	One cane or crutch	Inside only	Major cosmetic
0	Severe disabling	Total restriction	Dislikes	Two canes or crutches	Not independent	Major handicap

4.5) Rentgenové hodnocení

Součástí klinické návštěvy bylo vždy i zhotovení prostých rentgenových snímků celé rekonstrukce ve dvou kolmých projekcích. Po sobě jdoucí rentgenové snímky byly analyzovány z hlediska potenciálního mechanického selhávání rekonstrukce (progredující angulace na rozhraní náhrady a pacientovy kosti, měkký lem v okolí kotvení osteosyntézy, “zapadání do kosti”, rezorbce pacientovy kosti či aloštěpu), známky lokální recidivy (měkký stín, kalcifikace v měkkých tkáních, tlaková uzurace kosti, kostní destrukce či periostální reakce v okolí náhrady) a v případě biologických náhrad především známky zhojení na přechodu kosti a rekonstrukce.

Kostní fúze v obou místech osteotomie byla považována za úspěšnou, pokud byl alespoň na jedné rentgenové projekci přítomen viditelný kalcifikovaný svalek přemostňující celou osteotomii nebo byla linie spojení rozostřená do té míry, že nebylo možno jasně definovat rozhraní kosti a aloštěpu (Obr.15). Rentgenové snímky byly hodnoceny vždy radiologem a řešitelem. Okamžik dokonané kostní fúze byl zaznamenáván oběma lékaři a v případě, že se názory lišily, byla uvedena hodnota průměru těchto dvou měření.



Obr 15: příklad RTG hodnocení zhojení na rozhraní rekonstrukce-kost. Vlevo je obrázek těsně po operaci, uprostřed obrázek 3 měsíce od operace, kdy již byla zhojena distální osteotomie přemostujícím svalkem a vpravo obrázek 8 měsíců po operaci, kdy je již natolik rozostřená hranice mezi kostí a rekonstrukcí, že jak rentgenolog, tak ortoped hodnotili osteotomii za prohojenou

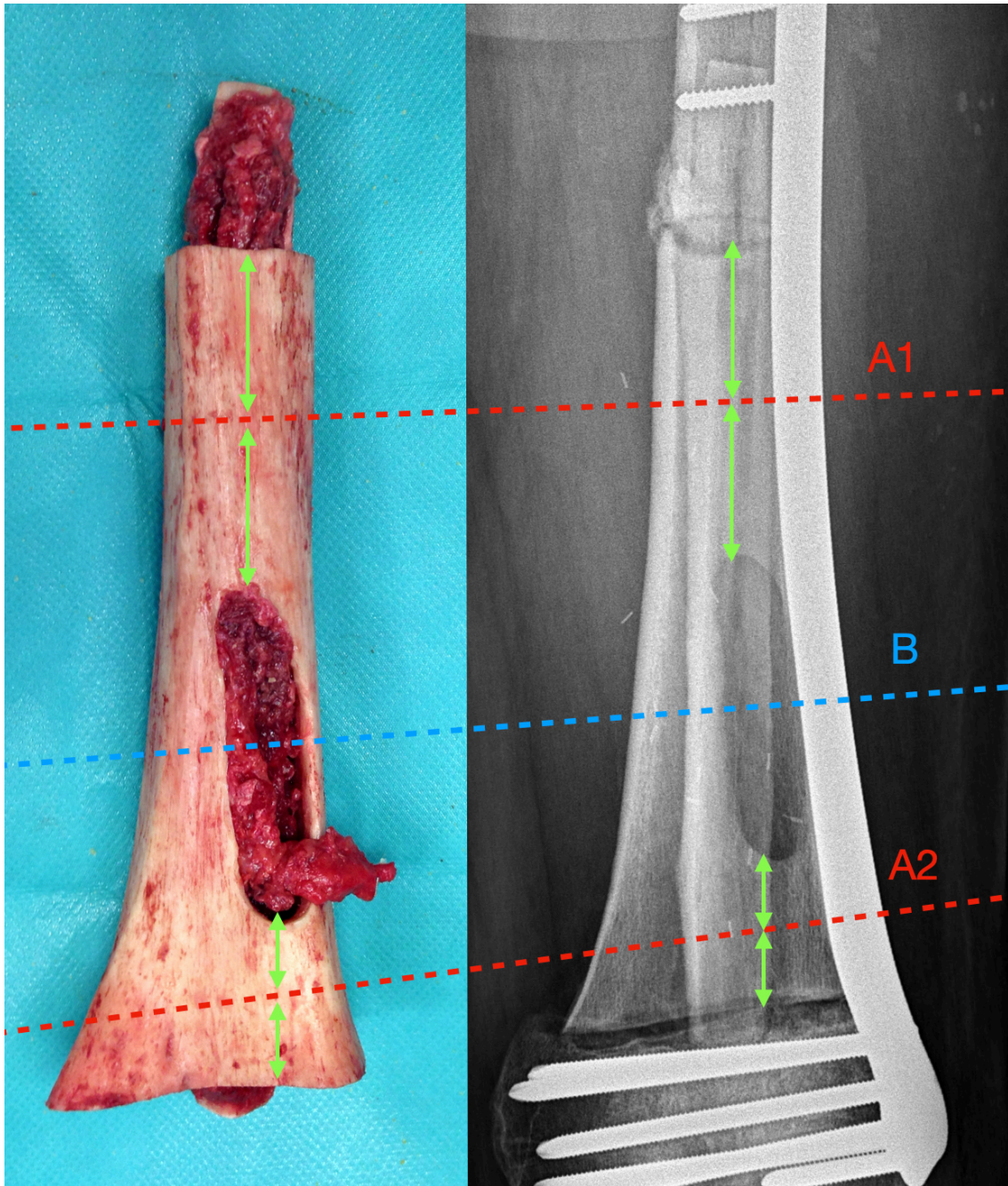
4.6) Hodnocení pomocí CT denzitometrie

Všichni pacienti ve skupině s kombinovaným štěpem podstoupili CT vyšetření na stejném pracovišti za použití stejného CT přístroje a stejného zobrazovacího protokolu (Somatom Definition EDGE, Slice 1 mm – tra, cor, sag, IMAR – metal artifact reduction, native examination). U všech pacientů bylo iniciální CT vyšetření provedeno půl roku po operaci a poté každý další rok.

U dvou pacientů jsme měli k dispozici pouze první dvě CT vyšetření, čtyři pacienti měli tři CT vyšetření a čtyři měli čtyři a více (až šest) konsektivních jdoucích CT vyšetření. Pro dosažení lepší homogenity vyšetřovaného vzorku jsme analyzovali pouze první tři CT vyšetření (pokud byly k dispozici), což činilo 30 měsíců sledování. Časné pooperační období je také to, na které jsme se cíleně zaměřovali, jelikož zde panuje největší nejistota stran vitality fibuly.

Kostní denzita byla měřena ve standardních Hounsfieldových jednotkách. Počáteční CT vyšetření šest měsíců od operace sloužilo jako výchozí hodnota, ke které se vztahovala následná měření a zaznamenávali jsme hodnoty ve formě procentuální změny.

Design měření denzitometrických změn byl koncipován tak, aby byly co nejvíce eliminovány vlivy okolních faktorů. Lze předpokládat, že v blízkosti osteotomie bude kostní přírůstek ovlivněn hojením z pahýlu stehenní kosti. Obdobně v místě trepanačního otvoru dochází ke “spojení” zevní a vnitřní kortiky aloštěpu v jeden 2D-povrch a změny, které by jsme očekávali na zevní straně aloštěpu, se tak mohou objevit i na vnitřní. Analýzu jsme tedy prováděli vždy ve dvou různých úrovních štěpu a to vždy v polovině vzdálenosti mezi okrajem trepanačního okénka a místem osteotomie (Obr.16).



Obr 16: *Klinické foto a RTG a názorně zobrazenými úrovněmi CT denzitometrického měření (A1 a A2).*

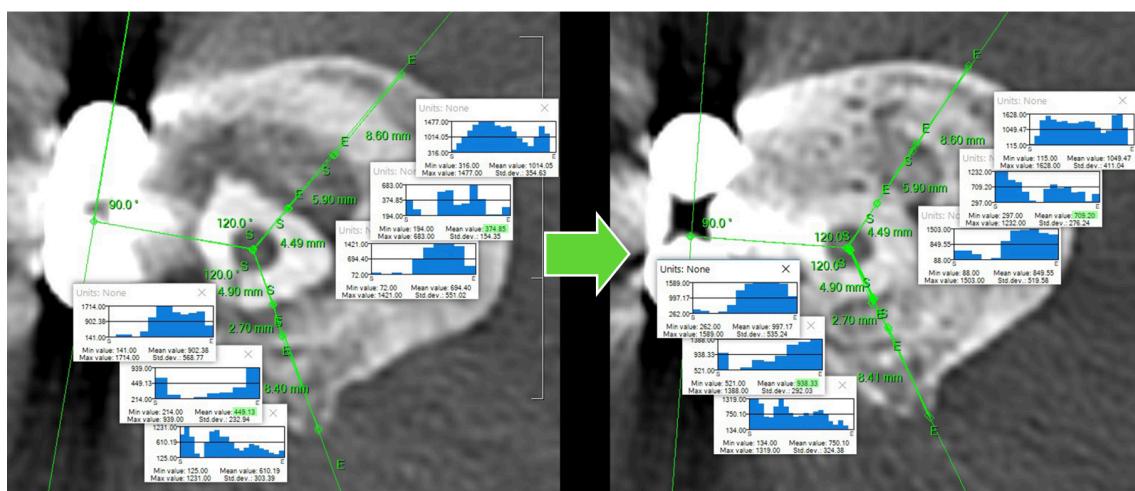
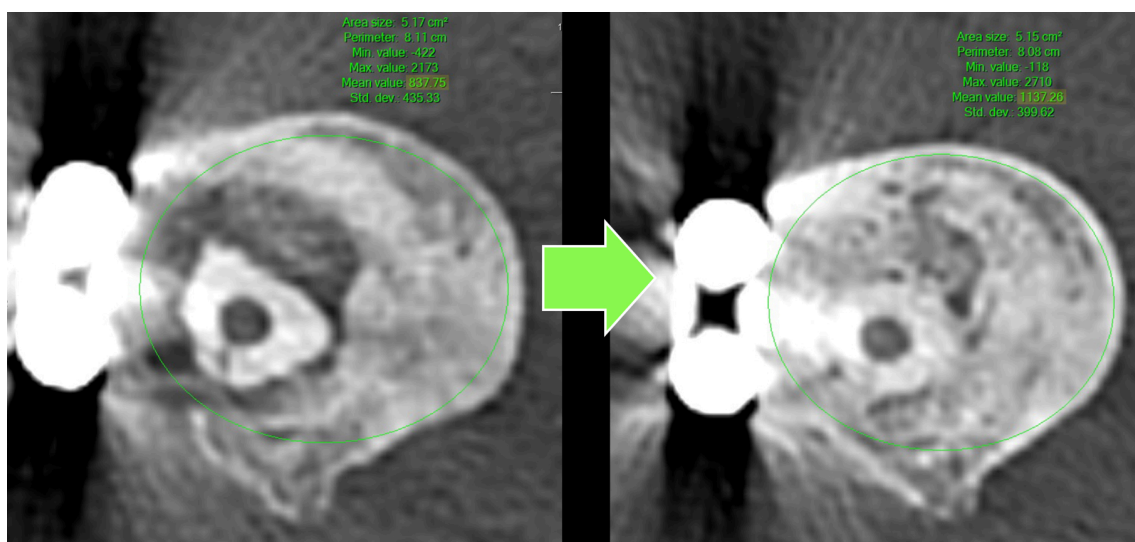
CT vyšetření je vždy zkresleno přítomností kovových předmětů ve vyšetřovaném poli a to několika mechanismy. Kov absorbuje mnohem více rentgenových fotonů než okolní tkáň což způsobuje relativní pokles množství fotonů ve stínu kovu což vede k tvorbě “pruhů za kovem” ve směru od rentgenky k detektoru. Kov také přednostně absorbuje fotony s nižší energií, což paprsek posouvá k vyšší průměrné energii, která je hůře

absorbována méně denzními tkáněmi. V neposlední řadě působí kov rozptýl rentgenového paprsku. Tyto “kovové artefakty” pak znesnadňují přesné hodnocení v blízkosti osteosyntetického materiálu.

Hustotu jsme měřili ve třech konstantních oblastech kosti, které byly definovány na počátečním pooperačním CT vyšetření pomocí denzitometrického histogramu (Obr.17).

Hodnocené oblasti:

- A) oblast od středu fibuly k vnějšímu okraji fibulární kůry (definováno náhlým poklesem hustoty)
- B) prostor mezi fibulou a aloštěpem (definováno náhlým zvýšením hustoty)
- C) oblast napříč aloštěpem (konec definován náhlým poklesem hustoty).
- D) celková oblast průřezu byla definována jako elipsa dotýkající-se dlahy zasahující 1 mm pod hranici kortexu aloštěpu



Obr 17: *nahoře: měření průměrné denzity v elipse celého průměru rekonstrukce s výjimkou zevního 1 mm kortikalis aloštěpu (blíže viz text) ; dole : definování úseček tří měřených oblastí (120 a 240 stupňů ke kolmici na dlahu, blíže viz text). Na pravé straně obou obrázků je vidět změna kostní denzity a je také zřejmý posun v histogramu, který již znemožňuje definování oblastí jinak než dle vzdálenosti změřených na výchozím CT vyšetření.*

Tato měření jsme prováděli vždy ve dvou směrech od centra fibuly pro každou ze dvou výše definovaných úrovní měření. Směr byl záměrně zvolen tak, aby byla měření co nejméně zkreslena kovovými artefakty dlahy. Vždy bylo měřeno od centra fibuly v úhlu 120 stupňů a 240 stupňů ke kolmici na dlahu (Obr.17). Měřená vzdálenost byla zaznamenána v milimetrech a na dalších CT vyšetřeních jsme se drželi vždy již původních vzdáleností a nikoli změn denzitometrického profilu, který se v průběhu remodelace velmi mění. Lze totiž očekávat změny v šířce fibuly a stírání vnitřní hranice aloštěpu. Opomíjení těchto změn by mohlo působit nežádoucí zkreslení výsledků.

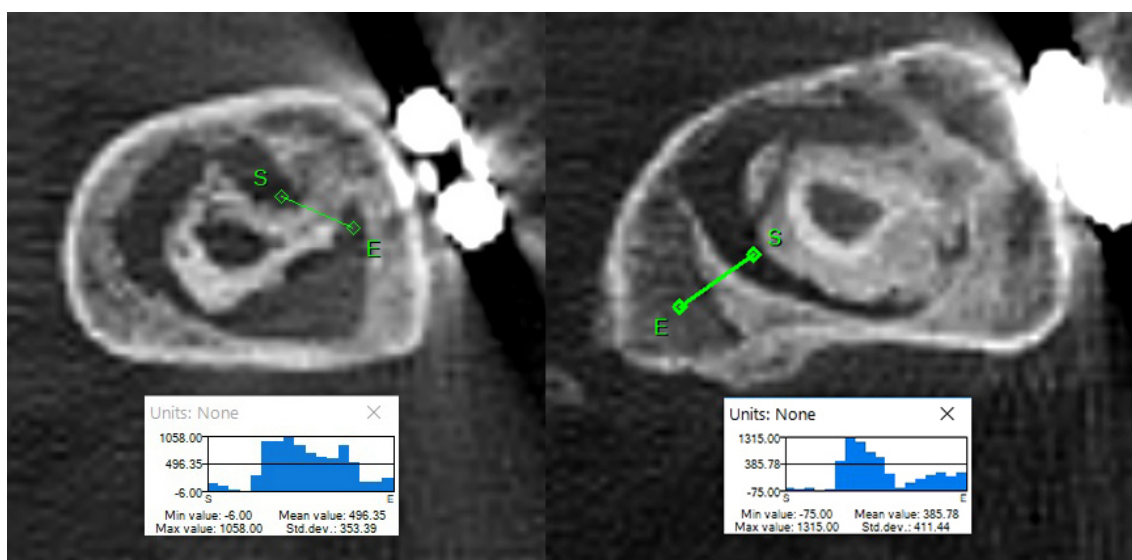
Průřez úrovní byl definován s výjimkou vnějšího milimetru kortiky proto, neb tato oblast aloštěpu je předmětem remodelace z okolí nezávislého na vitalitě fibuly.

Pro všechny oblasti jsme zaznamenávali průměrnou (D-mean) i maximální (D-max) denzitu kostní tkáně.

U každého vyšetření tak byly průměrovány vždy dvě hodnoty průměrné kostní denzity celkového průřezu a poté čtyři hodnoty pro každou měřenou úsečku a to vždy pro D-mean a D-max. Celkem tedy u každého CT-vyšetření bylo provedeno celkem 22 měření, ze kterých bylo vypočteno 6 hodnot:

1. Průměrná kostní denzita průřezu (Total Area Mean Density)
2. Průměrná kostní denzita od centra fibuly k okraji (Fibula Mean Density)
3. Maximální hodnota kostní denzity fibuly (Fibula Max Density)
4. Průměrná kostní denzita od okraje fibuly k vnitřní hranici aloštěpu (Fibula-to-Allograft Area Mean Density)
5. Průměrná kostní denzita stěny aloštěpu (Allograft Mean Density)
6. Maximální hodnota kostní denzity stěny aloštěpu (Allograft Max Density)

Nezávisle na denzitometrii byly také hodnoceny změny viditelné prostým okem. K těm patřila viditelná novotvorba kosti na vnitřním povrchu alotransplantátu a kostní "můstky" táhnoucí se od fibuly k alotransplantátu. Tyto změny byly hodnoceny v délce celé rekonstrukce (nikoli pouze ve výše definovaných dvou úrovních) a dvěma lékaři (radiologem a řešitelem) nezávisle na sobě. Jako pozitivní byly zaznamenány pouze v případech, že je tak současně označili oba lékaři a tento nálezn byl objektivně verifikovatelný. V místě domnělých změn bylo provedeno denzitometrické měření a hledány měřitelné změny gradientu hustoty (Obr.18), které odpovídají subjektivnímu nálezu. V případě, že žádné objektivní změny nebyly nalezeny, bylo hodnocení značeno jako "falešně pozitivní".



Obr 18: příklad tvorby kostního můstku mezi fibulou a aloštěpem (vlevo) a ukládání nové kosti na vnitřní straně aloštěpu (vpravo). Oba tyto jevy jsou objektivizovatelné histogramem kostní denzity (nárůst kostní hmoty v centru úsečky vedené kolmo na změnu)

4.7) Statistické hodnocení

Statistická analýza byla provedena pomocí programu IBM SPSS Statistics for Windows, verze 28.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Všechny testy byly považovány za statisticky významné, pokud hodnocené p bylo $< 0,05$.

5) VÝSLEDKY

5.1) Klinické hodnocení souboru

A) REKONSTRUKCE POMOCÍ CEMENTOVÉHO SPACERU (14 pacientů):

- Průměrný věk pacientů : 50 let (rozmezí 32-81)
- Průměrná doba sledování : 40 měsíců (rozmezí 2 až 255)
- Průměrná délka nahrazovaného defektu : 16,2 cm (rozmezí 11,0 - 24,0)
- Průměrná délka operace : 181 minut (rozmezí 100 až 300)
- Průměrné krevní ztráty : 1017 ml (rozmezí 500 až 2500).

V případě, že byla použita k fixaci dlahy, byly krevní ztráty v průměru 450 ml, kdežto při použití hřebu činila průměrná ztráta 1180 ml. Ani u jednoho pacienta s náhradou cementovým spacerem nedošlo po operaci k rozvoji hlubokého infektu. Zaznamenali jsme však dva případy mechanického selhání po 3 a 17 měsících od operace. U obou pacientů byla jako jediná forma fixace použit intramedulární hřeb. Délka rekonstruovaného defektu byla 160 a 205 cm a v obou případech byla provedena úspěšná revize s použitím masivního aloštěpu (MBA). Vzhledem k tomu, že pouze u šesti pacientů byla provedena osteosyntéza pouze pomocí hřebu, jedná se v této skupině o 33% míru selhání. Všichni pacienti s touto rekonstrukcí byli schopni samostatné chůze a pouze čtyři z nich používali k podpoře berle.

- Průměrné skóre MSTS v době hodnocení této skupiny bylo 22/30.

B) REKONSTRUKCE POMOCÍ INTERKALÁRNÍ PROTÉZY (3 pacienti):

- Průměrný věk pacientů : 61 let (rozmezí 52-70)
- Průměrná doba sledování : 27 měsíců (rozmezí 10-39)
- Průměrná délka nahrazovaného defektu : 11,7 cm (rozmezí 12-19)
- Průměrná délka operace : 210 minut (rozmezí 150 až 270)
- Průměrné krevní ztráty : 766 ml (rozmezí 300-1500)
- Průměrné skóre MSTS v době hodnocení této skupiny bylo 23/30.

C) REKONSTRUKCE POMOCÍ SAMOSTATNĚ STOJÍCÍ FIBULY (3 pacienti):

- Průměrný věk pacientů : 22 let (rozmezí 16-32)
- Průměrná dobou sledování : 60,4 měsíce (rozmezí 39-85)
- Průměrná délka nahrazovaného defektu : 19 cm (rozmezí 15-25)
- Průměrná délka operace : 427 minut (rozmezí 396 až 538)
- Průměrné krevní ztráty : 833 ml (rozmezí 700-1000)

U žádného pacienta nedošlo k úplnému selhání rekonstrukce, pacienti však prodělali průměrně 4 operace (rozmezí 0-7) do plného zhojení (Obr.19). Pouze u pacienta, kde byla použita dlahu v kombinaci s hřebem nedošlo nikdy k selhání fixace a s ohledem na míru hypertrofie fibuly a fyzické aktivity již pravděpodobně ani nedojde (Obr.11 výše).

- Průměrné MSTS skóre v době sběru dat v této skupině činilo 25/30



Obr 19: *Pacientka s diagnózou LG paroseálního osteosarkomu distální metadiáfýzy femuru, které bylo v době první operace 16 let. Byla provedena náhrada prostou fibulou a stabilizace kondylární čepelovou dlahou. Vitalitu fibuly velmi hezky demonstruje tvorba svalku při její zlomenině. Nicméně než došlo k dostatečné hypertrofii fibuly prodělala pacientka celkem 7 reoperací (obrázek zcela vpravo je 8 let po operaci). MSTS skóre pacientky je 24/30.*

D) REKONSTRUKCE POMOCÍ MASIVNÍHO ALOŠTĚPU (11 pacientů):

- Průměrný věk pacientů : 33,82 let (rozmezí 12-66, SD 20,88)
- Průměrná doba sledování : 56,91 měsíce (rozmezí 7-118, SD 41,33).
- Průměrná délka rekonstrukce : 15,50 cm (Rozsah 10-20 cm, SD 3,35)
- Průměrná průměrná délka operace : 229,09 minut (rozmezí 100-360, SD 83,24)
- Průměrné krevní ztráty : 804,55 ml (rozmezí 200-1500 ml, SD 498,22)

U čtyř pacientů v této skupině došlo k rozvoji pkloubu a nezhojení osteotomie. U dvou pacientů musel být aloštěp extrahován z důvodu infekce 7 a 15 měsíců po operaci. U jednoho pacienta byla provedena dvoudobá revize a rekonstrukce pomocí hřebu a Masquelet techniky, u druhého pacienta byla provedena amputace. Průměrná doba do zhojení ve zbývajících sedmi případech byla 18,85 měsíce (rozmezí 9-60, SD 11,99). Čtyři z těchto pacientů podstoupili celkem sedm revizních operací s autologní spongioplastikou v místech osteotomie.

- Průměrné MSTS skóre v době hodnocení této skupiny bylo 24/30 u pacientů, kteří měli stále původní rekonstrukci.

E) REKONSTRUKCE POMOCÍ KOMBINOVANÉHO ŠTĚPU DLE CAPANNY

(10 pacientů – Tabulka 1):

- Průměrný věk pacientů : 25 let (rozmezí 11-52, SD 13,63)
- Průměrná doba sledování : 43,80 měsíce (rozmezí 20-83, SD 18,17)
- Průměrná délka rekonstrukce : 19,95 cm (rozmezí 12,50-26,00, SD 5,73).
- Průměrná délka operace : 594,44 minut (rozmezí 405-740, SD 104,63)
- Průměrné krevní ztráty : 1855,56 ml (rozmezí 500-4000 ml, SD 1208,42 ml)

U sedmi z deseti (70%) pacientů byl transport fibuly úspěšný (viz níže). Tito pacienti vykazovali i výrazně lepší klinické výsledky. Průměrné MSTS skóre ve skupině úspěšných transplantací bylo 27/30 (SD 2,87), kdežto ve skupině avitálních fibulárních štěpů bylo pouze 17/30 (SD 6,08). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p = 0-007$). Důvodem tohoto rozdílu je schopnost časné plné a bezbolestné zátěže, podmínkou, které je zhojení osteotomií a aktivně probíhající remodelace rekonstrukce (Obr.20 a 21).



Obr 20: *Nahoře:* 26-tiletý pacient s anamnézou HG Osteosarkomu po rekonstrukci kombinovaným štěpem a rentgenologický výsledek 2,5 roku od operace. *Dole:* pacientka s anamnézou Ewingova sarkomu P stehenní kosti po resekci 17cm kosti a rekonstrukci pomocí kombinovaného štěpu a rentgenologický výsledek 4 roky od operace. Oba pacienti dosáhli skóre MSTS 30/30.



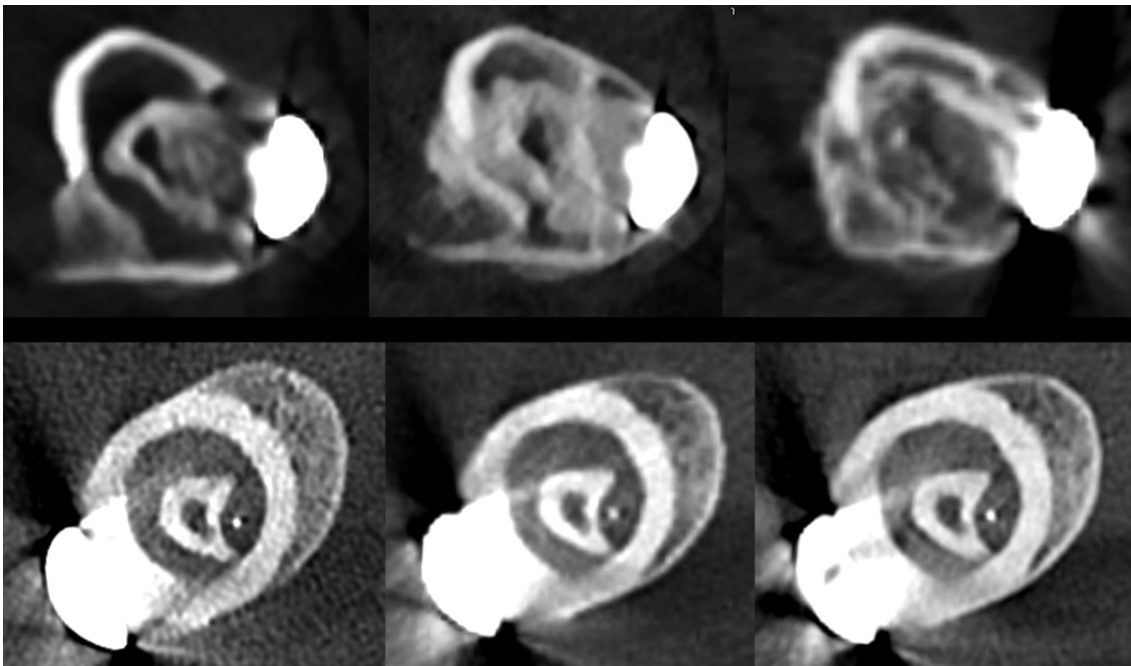
Obr 21: *Klinický výsledek 4 roky od operace u původně 10-tileté pacientky s Ewingovým sarkomem. Pacientka je schopna plné sportovní zátěže bez omezení. Její MSTS skóre je 30/30*

V souvislosti s odběrem fibuly jsme nezaznamenali žádný případ peroneální parézy. Ohledně morbidity odběrového místa, jeden pacient si stěžoval na bolest v hlezenném kloubu a u dvou pacientů došlo k rozvoji kontraktury dlouhého flexoru palce, kterou trpěl i jeden pacient v souboru samostatně stojící fibuly, kde se technika odběru fibuly neliší. Celkem jsme tedy zaznamenali čtyři komplikace z 13-ti odběrů (30%), což je nezanedbatelná incidence. Žádná z uvedených komplikací ale nebyla závažná a nevyžádala si operační revizi.

Ani u jednoho pacienta v hodnoceném souboru kombinovaného štěpu nedošlo k rozvoji hluboké infekce. Jeden pacient byl 83 měsíců po primární operaci konvertován na megaprotézu z důvodu bolestí kyčle a nekrózy hlavice femuru. Dle CT denzitometrického hodnocení spadal tento pacient do podskupiny neúspěšného transportu fibuly (viz níže). Následné histologické vyšetření potvrdilo avitalitu fibulárního štěpu (Obr.22).



Obr 22: Pooperační analýza selhané rekonstrukce – po odvápnění celkem čtyř úrovní, včetně úrovně okénka pro cévní stopku, kde je největší šance na zachování vitality fibulárního štěpu, nebyly ve fibule prokázány žádné vitální buňky.



Obr 23: Po sobě následující CT vyšetření po 18, 30 a 42 měsících prokazující progresivní remodelaci v případě úspěšného přenosu (nahore) a jeho absenci v případě neúspěšného přenosu (dole).

Pohlaví	Věk	Diagnóza	Staging (Enneking)	Op.čas (min)	Krevní ztráty (ml)	Výška pacienta (cm)	Mikrochirurg	Čas do zhojení (měsíce)	Length (cm)	CHT	XRT
M	21	EWS	IIB	650	1200	172	MO	11, 48	250	+	+
M	11	OSA	III	405	500	152	SK	6, 6	190	+	-
M	17	OSA	IIB	590	1850	175	MO	3, 8	270	+	-
M	26	OSA	III	740	4000	180	MO	5, 5	165	+	-
M	52	CS	IIA	660	3000	175	CH	4, 7	140	-	-
F	10	EWS	IIB	525	3000	120	OM	3, 2	130	+	+
F	37	CS	IIA	500	1500	177	MO	5, 42	210	-	-
F	39	CS	IIA	690	700	165	CH	4, 4	125	-	-
F	15	EWS	IIA	600	1800	150	CH	3, 8	255	+	-
M	24	OSA	III	580	1000	180	CH	3, 6	260	+	-

Tabulka 1: Hodnocený soubor pacientů s kombinovaným štěpem

CT allo-aposition		CT bridges												
		CT 2nd AREA (%)	CT 2nd FIBULA mean (%)	CT 2nd FIBULA MAX (%)	CT 2nd INTER (%)	CT 2nd ALLO mean (%)	CT 2nd ALLO MAX (%)	CT 3rd AREA (%)	CT 3rd FIBULA mean (%)	CT 3rd FIBULA MAX (%)	CT 3rd INTER (%)	CT 3rd ALLO mean (%)	CT 3rd ALLO MAX (%)	
-	-	101	99	101	107	100	99	102	101	104	124	103	101	
+	-	132	89	99	297	99	100	x	x	x	x	x	x	
+	+	184	75	83	493	92	87	188	56	66	584	71	60	
+	+	154	83	95	365	96	98	171	71	87	515	89	91	
-	-	106	100	103	108	108	102	107	98	100	144	112	102	
-	+	129	95	89	321	87	94	143	89	79	357	85	90	
-	-	105	102	99	106	100	98	104	103	100	129	106	98	
-	+	125	116	100	210	101	105	141	120	93	320	107	95	
+	+	158	82	88	346	98	97	165	77	84	407	91	87	
-	+	126	93	86	236	90	98	x	x	x	x	x	x	

Tabulka 2: CT denzitometrická měření pacientů s kombinovaným štěpem

5.2) CT denzitometrická analýza kombinovaného štěpu

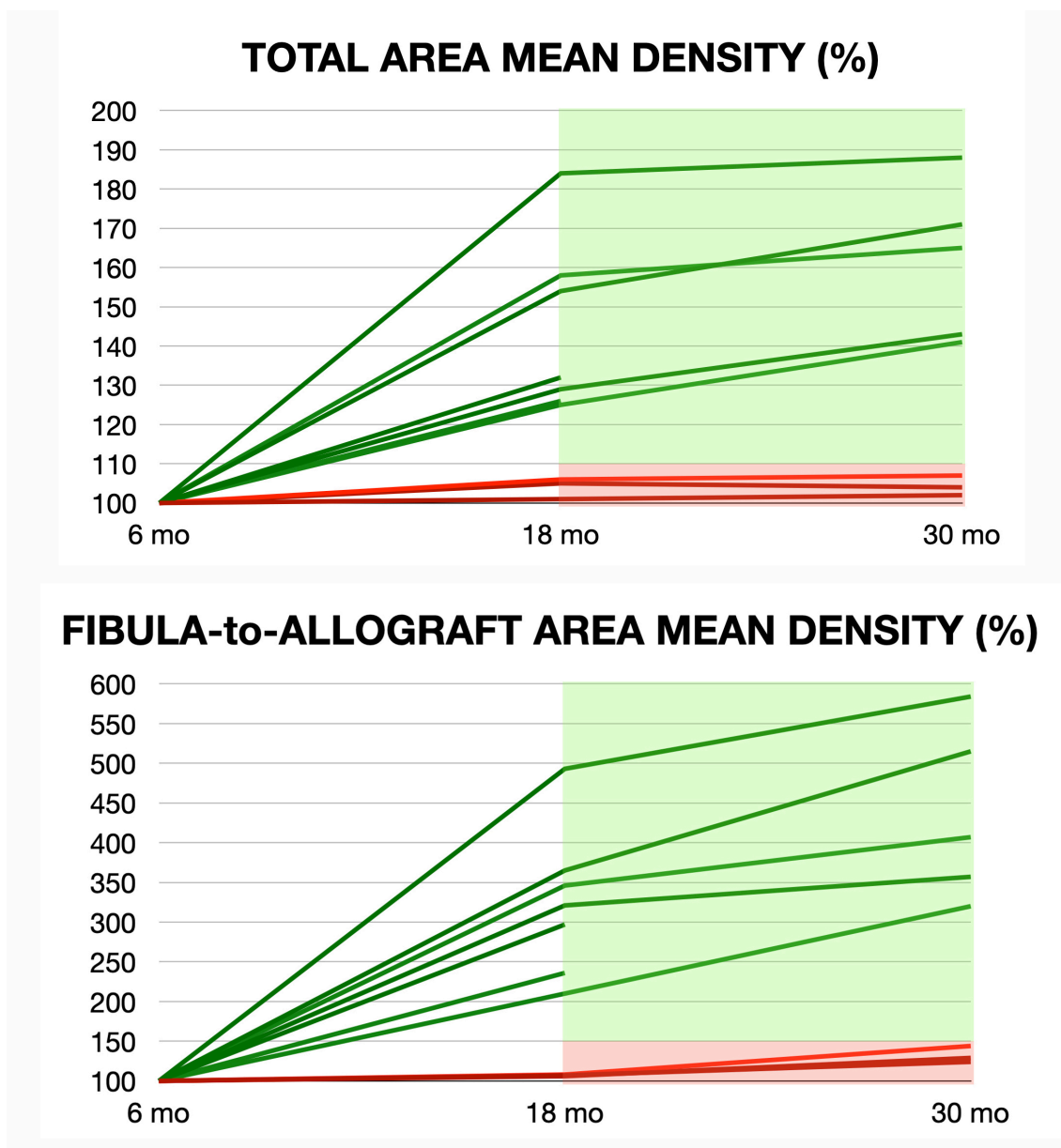
(Tabulka 2)

Pouze u sedmi pacientů ve skupině kombinovaného štěpu byly zaznamenány inkrementální změny všech měřených hodnot. Velmi pravděpodobně se jedná o případy úspěšného fibulárního transferu. Ve zbývajících třech případech zůstaly hodnoty kostní hustoty i po dvou a půl letech od operace prakticky nezměněny ($p=0,008$) (Obr 23). Rozdíl mezi těmito dvěma podskupinami byl navíc statisticky významný již po 18 měsících od referenční operace.

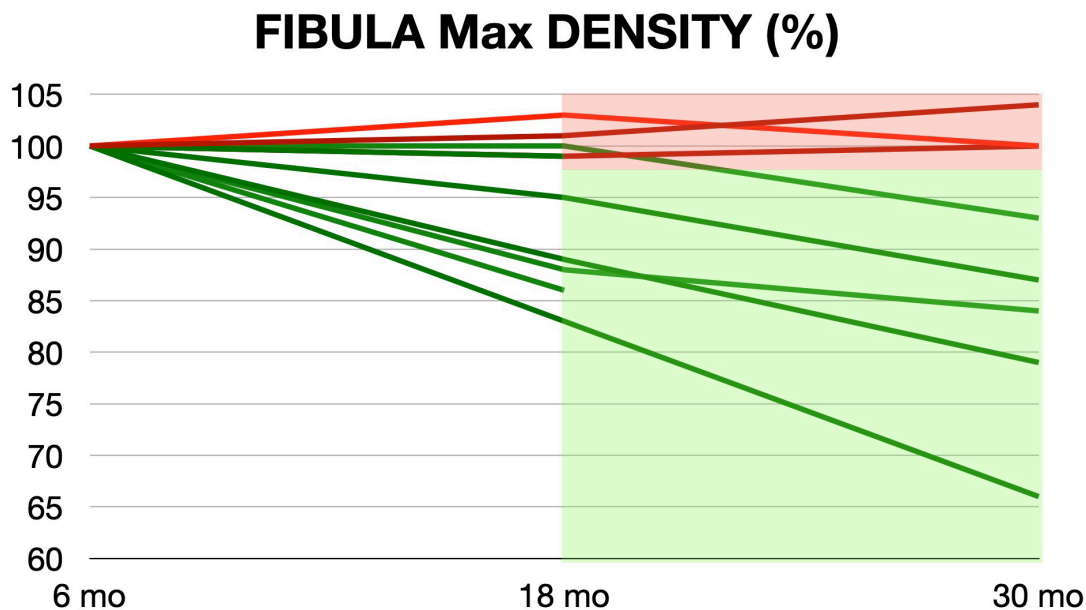
Nejvýraznější změny byly pozorovány v celkovém kostním přírůstku v definované elipse průřezu (Total Area Mean Density) a v průměrném přírůstku kostní denzity mezi fibulou a aloštěpem (Fibula-to-Allograft Area Mean Density). Ten u pacientů s životaschopnou fibulou dosahoval 288,00% (SD123,74), kdežto u pacientů s neúspěšným přenosem pouze 32,22% (SD 10,41). Toto bylo statisticky významné ($p=0,009$) (Graf 1).

Byla také pozorována tendence k poklesu maximální hustoty fibuly i hustoty aloštěpu (Fibula Max Density, Allograft Max Density). Tyto hodnoty však za dobu pozorování nedosáhly statistické významnosti ($p=0,06$, resp. $p=0,26$) (Graf 2).

U ostatních měřených hodnot (viz výše) nebylo možno pozorovat ani trend a zdají se tedy pro hodnocení vitality fibuly jako nevhodné.



Graf 1: grafické zobrazení percentuálního přírůstku kosti v oblasti celého průřezu (vlevo) a prostoru mezi fibulou a aloštěpem (vpravo). Červená oblast značí skupinu tří fibul, které nevykazovaly žádnou remodelaci v čase a považujeme je proto za avitální. Dvě linie nejsou kompletní jelikož u dvou pacientů nebylo v době hodnocení k dispozici CT vyšetření po 30 měsících.



Graf 2: grafické znázornění postupného poklesu maximální kostní denzity v oblasti fibuly

Kostní můstky mezi fibulou a aloštěpem (Obr.18) byly pozorovány v šesti případech životaschopných fibul, ale v žádném ze tří pravděpodobně avitálních fibulárních štěpů. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p=0,03$). Tvorba nové kosti na vnitřním místě aloštěpu byla pozorovatelná ve čtyřech případech úspěšné transplantace fibuly, ale v žádném z případů avitálního štěpu fibuly. Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Nebyly zaznamenány žádné falešně pozitivní výsledky.

Analýza rizikových faktorů nedosáhla statistické významnosti. Nicméně všichni pacienti s neúspěšným transferem byli skeletálně zralí (100 % vs. 42,9 %) a byli vyšší než pacienti s životaschopnou fibulou (174,67 cm, SD 2,52 vs. 160,29, SD 21,65 ; $p=0,30$).

5.3) RTG analýza a porovnání s kontrolní skupinou

Kostní fúze na rozhraní rekonstrukce a pahýlu stehenní kosti bylo dosaženo u všech pacientů s kombinovanou formou rekonstrukce. Průměrná doba do zhojení byla 4,71 měsíce (rozmezí 2,5-8,0, SD 1,19) v sedmi případech úspěšného přenosu fibuly a 19,50 měsíce (rozmezí 4,5-48,5, SD 12,49) ve třech případech, kdy předpokládáme, že fibula nebyla životaschopná (viz výše). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p=0,009$).

U dvou pacientů byla provedena doplňující spongioplastika v místě osteotomie (po jednom v každé podskupině). Pacient v podskupině s viabilní fibulou podstoupil revizní operaci 5 měsíců po primární operaci z důvodu zlomení dlahy v úrovni rozhraní rekonstrukce a kosti. U druhého pacienta byla indikací bolestivost a incipientní tvorba pakloubu. Po provedení dekortikace a doplňující spongioplastiky došlo ke zhojení v obou případech.

Mezi jednotlivými metodami nebylo shledáno statisticky významných rozdílů v podání adjuvantní chemoterapie nebo radioterapie, které by mohly zkreslovat hodnocení.

6) DISKUZE

K hlavním limitacím mého výzkumu patří především relativně malý soubor pacientů a fakt, že volba typu rekonstrukce nebyla náhodná, ale byla ovlivněna jak objektivními faktory (věk a komorbidity pacienta, riziko infekce, rozsah a lokalizace resekce, onkologická prognóza, atd.), tak i osobní preferencí operátora a přáním pacienta. Nelze se tedy zcela vyhnout určitému stupni selekčního bias a bias malých čísel.

Na druhou stranu všichni hodnocení pacienti byli operováni na jednom pracovišti pouze dvěma chirurgy (32 operací prezentující autor, 9 operací starší specializovaný onkoortoped). Tento fakt zase zvyšuje homogenitu hodnoceného souboru a umožňuje objektivní porovnání metod. Délka sledování je porovnatelná u všech hodnocených rekonstrukcí a data byla sbírána prospektivně s výzkumným záměrem od samého počátku sledování.

Co se délky rekonstruovaného defektu týče, z našich dat jednoznačně vyplývá, že je tendence u delších resekcí preferovat biologickou formu rekonstrukce. Průměrná délka rekonstruovaného defektu formou kombinovaného štěpu byla 19,9 cm a pro samostatně stojící fibulu 19 cm. Následují cementový spacer (16,2 cm), prostý aloštěp (15,5 cm) a diafyzární protéza (11,7 cm). Jedním z důvodů tohoto selekčního bias je i obava o časné mechanické selhání neživých rekonstrukcí v důsledku působení velkých mechanických sil v kombinaci s nedostatečným kotvením v krátkých pahýlech reziduální kosti.

Naše zkušenosti jsou v souladu s dosud publikovanou literaturou, která naznačuje, že masivní aloštěpy jsou náchylné k infekčním komplikacím a nezhojení v místech osteotomie [36]. V našem souboru jsme zaznamenali 18% infekčních komplikací masivních aloštěpů oproti 0% všech ostatních metod. Ortiz-Cruz et al. [39] ve své sérii publikovali 12% výskyt infekce. V jiné multicentrické studii [40] byl u 113 pacientů zaznamenán 14% výskyt hluboké infekce. Infikovaný alograft představuje závažný terapeutický problém, který může vést až k nutnosti sekundární amputace, k níž u jednoho pacienta v našem souboru bylo přistoupeno.

Na každou rekonstrukci připadají dvě oblasti přechodu mezi rekonstrukcí a původní kostí. V našem souboru prostých aloštěpů jsme zaznamenali celkem čtyři případy (18%, čtyři z 22 osteotomií) nezhojení a tvorby pakloubu. V literatuře se udává incidence nevhojení aloštěpu v rozmezí 17 až 50 % [39,41,42].

Přidání vaskularizované fibuly k rekonstrukci snižuje pravděpodobnost obou obávaných komplikací. V souboru kombinovaného štěpu došlo ke zhojení všech rozhraní. V případě vitální fibuly bylo toto hojení signifikantně urychleno. Při porovnání doby do zhojení osteotomie u skupiny s prostým aloštěpem (18,85 měsíců) a u případů s životaschopnou fibulou uvnitř aloštěpu (4,71 měsíců) byl rozdíl statisticky významný ($p=0,009$). Obě skupiny vykazovaly průměrně kratší dobu do zhojení v místě metafyzární osteotomie než v místě diafyzárního přechodu (4,70 vs. 13,60 měsíců ve skupině kombinovaného štěpu a 14,14 vs. 23,57 ve skupině prostého aloštěpu). Tato hodnota však dosáhla významnosti pouze u skupiny aloštěpů ($p=0,03$).

Ke zhojení všech osteotomií došlo v souboru kombinovaného štěpu ale i v podskupině avitálních fibul. Jedním z možných vysvětlení může být i to, že díky překryvu fibuly zanořené do dutiny pahýlu probíhá hojení na větší ploše než u prostého aloštěpu, který naléhá pouze na plochu osteotomie.

V našem souboru jsme zaznamenali pouze 70% úspěšnost přenosu fibuly. Italští autoři, kteří publikují historicky nejvyšší počty pacientů operovaných touto metodou uvádějí podstatně nižší míru selhání, a to v rozmezí 9-15 % [6,43-45]. To lze vysvětlit buď delšími zkušenostmi italských autorů s touto relativně málo používanou technikou, nebo rozdílnými demografickými charakteristikami skupin. Průměrný věk v našem vzorku byl 25 let, na rozdíl od 14-16 let, které uvádějí Capanna a Manfrini [6,45]. Lze tedy spekulovat, že u starších a skeletálně zralých pacientů je tato technika méně úspěšná v důsledku nižší periostální aktivity, ale také obtížného nalezení vhodného štěpu, který by byl dostatečně rozměrný, aby neutiskoval fibulární cévy. To podporují i naše údaje, kdy všichni pacienti s neúspěšným přenosem byli skeletálně zralí (100%) a poměrně vysocí (průměrně 174,67 cm).

Toto zjištění vyžaduje hlubší analýzu, která by posoudila, zda dodatečné riziko spojené s delší dobou anestezie a větší ztrátou krve ospravedlňuje výhody této operační alternativy. Průměrná doba operace kombinovaného štěpu (599,44 minut) i průměrná odhadovaná krevní ztráta (1855,56 ml) byly významně vyšší ve skupině s kombinovaným štěpem i s ostatními hodnocenými metodami ($p < 0,001$). Průměrná doba operace 10 hodin je srovnatelná s hodnotami, které uvádí italští autoři [6,43-46]. Ti uvádí průměrnou dobu operace 9 hodin a nelze tedy předpokládat, že s narůstajícími zkušenostmi se podaří tuto dobu významněji zkrátit. Faktor, který můžeme ovlivnit je snížení rizika komprese fibulárních cév a proto jsme se na základě této analýzy rozhodli do budoucna modifikovat operační techniku a aloštěp otevíráme v celé jeho délce. Pacienti operovaní tímto způsobem nebyli do této studie zařazeni.

7) ZÁVĚR

HYPOTÉZA 1 - potvrzena:

Prokázali jsme, že námi navržený systém hodnocení vitality fibuly uvnitř aloštěpu pomocí denzitometrických měření na konsektivních CT vyšetřeních je spolehlivá a reprodukovatelná metoda, jejíž výsledky dobře korelují s radiografickými známkami časné kostní fúze i funkčními výsledky podloženými klinickým hodnocením pomocí MSTS klasifikace.

Jedná se o první studii, která se zaměřuje na přesné kvantitativní měření změn kostní denzity po fibulárním transferu vloženém do masivního aloštěpu. Vanel, Manfrini a Ceruso publikovali práci [6] hodnotící změny této formy rekonstrukce na CT vyšetření. Ve své publikaci se ale zaměřují pouze na kvalitativní změny, které jsou hodnoceny subjektivně a pozorovatelné pouhým okem bez hlubší analýzy. Popsané změny lze spolehlivě posoudit až po několika letech a jsou vždy subjektivní. To snižuje klinickou užitečnost těchto pozorování a neposkytuje žádné vodítko, jak postupovat v případě časných komplikací.

Kvantitativní analýza navržená naší studií představuje objektivní metodu, která poskytuje cenné informace týkající se prognózy rekonstrukce již 18 měsíců po první operaci. Jednoduché CT vyšetření je navíc levné a rychlé [17] a je dnes snadno dostupné prakticky už v každé nemocnici. Pacienti s anamnézou zhoubného nádoru kosti navíc absolvují pravidelná CT i k vyloučení lokální recidivy a tyto vyšetření jsou tak součástí standardního dispenzarizačního protokolu a nepředstavují pro pacienty žádnou dodatečnou radiační zátěž.

HYPOTÉZA 2 - potvrzena:

Naše práce potvrzuje původní předpoklad, že úspěšná rekonstrukce pomocí kombinovaného štěpu umožňuje rychlý návrat k normální chůzi a v porovnání s ostatními metodami zdaleka nejlepší úroveň možné fyzické aktivity a to navzdory přidané morbiditě v odběrovém místě. Průměrné MSTS skóre úspěšně transportované

fibuly uvnitř aloštěpu bylo 27/30. Z ostatních metod dosahovala dobrých výsledků i samostatně stojící fibula (MSTS 25/30), následovaná prostým aloštěpem (MSTS 24/30), diafyzární náhradou (MSTS 23/30) a nejhorších funkčních výsledků dosahovali pacienti s cementovými spacery (MSTS 22/30). Naopak operační čas potřebný k provedení rekonstrukce pomocí cementového (PMMA) spaceru byl jednoznačně nejkratší (průměrně 3 hodiny). Tato metoda je tedy vhodná pro starší a rizikové pacienty, kde upřednostňujeme krátký operační výkon s minimem komplikací před potenciálně dlouhodobě fungující rekonstrukcí, která umožňuje vysokou fyzickou aktivitu.

8) LITERATURA

- 1) Eyre R, Feltbower RG, James PW, Blakey K, Mubwandarikwa E, Forman D, McKinney PA, Pearce MS, McNally RJ. The epidemiology of bone cancer in 0 - 39 year olds in northern England, 1981 - 2002. *BMC Cancer*. 2010 Jul 6;10:357. doi: 10.1186/1471-2407-10-357. PMID: 20604931; PMCID: PMC2910692.
- 2) Marcove RC, Miké V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Apr;52(3):411-23. PMID: 5269156.
- 3) Anderson KJ, LeCocq JF, Akeson WH, Harrington PR. End-point results of processed heterogenous, autogenous and homogenous bone transplants in the human: a histologic study. *Clin Orthop Relat Res*. 1964 Mar-Apr;33:220-36. PMID: 4871718.
- 4) Weber KL, Gebhardt MC; Council of Musculoskeletal Specialty Societies of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Apr;85(4):761-7. doi: 10.2106/00004623-200304000-00029. PMID: 12672857.
- 5) Li J, Wang Z, Guo Z, Chen GJ, Fu J, Pei GX. The use of allograft shell with intramedullary vascularized fibula graft for intercalary reconstruction after diaphyseal resection for lower extremity bony malignancy. *J Surg Oncol*. 2010 Oct 1;102(5):368-74. doi: 10.1002/jso.21620. PMID: 20872944.
- 6) Manfrini M, Vanel D, De Paolis M, Malaguti C, Innocenti M, Ceruso M, Capanna R, Mercuri M. Imaging of vascularized fibula autograft placed inside a massive allograft in reconstruction of lower limb bone tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Apr;182(4):963-70. doi: 10.2214/ajr.182.4.1820963. PMID: 15039172.
- 7) Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1975 May; 55(5):533-44

- 8) Huang M, Ma Z, Yu J, Lu Y, Chen G, Fan J, Li M, Ji C, Xiao X, Li J. Does joint-sparing tumor resection jeopardize oncologic and functional outcomes in non-metastatic high-grade osteosarcoma around the knee? *World J Surg Oncol.* 2023 Jun 21;21(1):185. doi: 10.1186/s12957-023-03045-2. PMID: 37344861; PMCID: PMC10283175.
- 9) Capanna R, Manfrini M., Ceruso M, et al. A new reconstruction for metadiaphyseal resection: a combined graft (allograft shell plus vascularized fibula) preliminary results. In: brown KLB (Ed.), *Complications of limb salvage*, Montreal, Canada; 1991. P. 319-21
- 10) Muratori, F., Totti, F., D'Arienzo, A., Scorianz, M., Scoccianti, G., Beltrami, G., Campo, F. R., Citarelli, C., Capanna, R., & Campanacci, D. A. (2018). Biological Intercalary Reconstruction with Bone Grafts After Joint-Sparing Resection of the Lower Limb: Is this an Effective and Durable Solution for Joint Preservation?. *Surgical technology international*, 32, 346–345
- 11) Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of distal end of the femur: a long-term oncological, functional and quality-of-life study. *J Bone Joint Am* 1994;76:649-56
- 12) Sparber-Sauer M, Ferrari A, Spunt SL, Vokuhl C, Casey D, Lautz TB, Meyer WH, Walterhouse DO, Pajtler KW, Alaggio R, Schmidt A, Safwat A, Timmermann B, Dall'Igna P, Chen S, Weiss AR, Orbach D. The significance of margins in pediatric Non-Rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Consensus on surgical margin definition harmonization from the INternational Soft Tissue SaRcoma ConsorTium (INSTRuCT). *Cancer Med.* 2023 May;12(10):11719-11730. doi: 10.1002/cam4.5671. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36744538; PMCID: PMC10242312.
- 13) Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, Tsuda Y, Tsoi K, Jeys L. What is an adequate margin for infiltrative soft-tissue sarcomas? *Eur J Surg Oncol.* 2020 Feb;46(2):277-281. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.005. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31627932.

14) Huang M, Ma Z, Yu J, Lu Y, Chen G, Fan J, Li M, Ji C, Xiao X, Li J. Does joint-sparing tumor resection jeopardize oncologic and functional outcomes in non-metastatic high-grade osteosarcoma around the knee? *World J Surg Oncol*. 2023 Jun 21;21(1):185. doi: 10.1186/s12957-023-03045-2. PMID: 37344861; PMCID: PMC10283175.

15) Hong AM, Sundaram A, Perianayagam G, Lo H, Lawless A, Zhou D, McDonough J, Thompson SR, Maclean F, Connolly EA, Coker D, Mar J, Lazarakis S, Johnston A. Surgery at specialised sarcoma centres improves patient outcomes - A systematic review by the Australia and New Zealand sarcoma association clinical practice guidelines working party. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Jun 7:S0748-7983(23)00540-1. doi: 10.1016/j.ejso.2023.06.003. Epub ahead of print. PMID: 37301636.

16) Hoffer FA, Nikanorov AY, Reddick WE, Bodner SM, Xiong X, Jones-Wallace D, Gronemeyer SA, Rao BN, Kauffman WM, Laor T. Accuracy of MR imaging for detecting epiphyseal extension of osteosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2000 May;30(5):289-98. doi: 10.1007/s002470050743. PMID: 10836589.

17) Raux S, Ducrot C, Marec-Bérard P, Corradini N, Claude L, Dijoud F, Picard C, Bouhamama A, Chotel F. Epiphyseal-sparing biological reconstruction of bone sarcoma in children: Focus on articular function and growth. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2023 May;109(3):103540. doi: 10.1016/j.otsr.2022.103540. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36592656.

18) Saifuddin A, Sharif B, Oliveira I, Kalus S, Barnett J, Pressney I. The incidence of skip metastases on whole bone MRI in high-grade bone sarcomas. *Skeletal Radiol*. 2020 Jun;49(6):945-954. doi: 10.1007/s00256-019-03369-9. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919587.

19) Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973 Dec;46(552):1016-22. doi: 10.1259/0007-1285-46-552-1016. PMID: 4757352.

- 20) Zheng K, Yu XC, Hu YC, Shao ZW, Xu M, Wang BC, Wang F. Outcome of segmental prosthesis reconstruction for diaphyseal bone tumors: a multi-center retrospective study. *BMC Cancer*. 2019 Jun 28;19(1):638. doi: 10.1186/s12885-019-5865-0. PMID: 31253134; PMCID: PMC6599373.
- 21) Benevenia J, Kirchner R, Patterson F, Beebe K, Wirtz DC, Rivero S, Palma M, Friedrich MJ. Outcomes of a Modular Intercalary Endoprosthesis as Treatment for Segmental Defects of the Femur, Tibia, and Humerus. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Feb;474(2):539-48. doi: 10.1007/s11999-015-4588-z. PMID: 26475032; PMCID: PMC4709281.
- 22) Ceruso M, Falcone C, Innocenti M, Delcroix L, Capanna R, Manfrini M. Skeletal reconstruction with a free vascularized fibula graft associated to bone allograft after resection of malignant bone tumor of limbs. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2001 Jul;33(4):277-82. doi: 10.1055/s-2001-16597. PMID: 11518991.
- 23) Enneking WF, Mindell ER. Observations on massive retrieved human allografts. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Sep;73(8):1123-42. PMID: 1890115.
- 24) Saxer F1, Eckardt H2.[Reconstruction of osseous defects using the Masquelet technique]. [Article in German] *Orthopade*. 2017 Aug;46(8):665-672. doi: 10.1007/s00132-017-3443-1.
- 25) Biau DJ, Pannier S, Masquelet AC, Glorion C. Case report: reconstruction of a 16-cm diaphyseal defect after Ewing's resection in a child. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Feb;467(2):572-7. doi: 10.1007/s11999-008-0605-9. Epub 2008 Nov 14.
- 26) Včelák J, Matějovský Z Jr, Kofránek I, Kubeš R, Lesenský J. Periprotetické infekce megaprotéz po resekcích kostních nádorů oblasti kolene [Periprosthetic Infection of the Knee Megaprosthesis following a Resection of Malignant Tumours around the Knee]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2017;84(1):46-51. Czech. PMID: 28253946.

- 27) Ilizarov GA. Osnovnye printsipy chreskostnogo kompressionnogo i distraktsionnogo osteosinteza [Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis]. *Ortop Travmatol Protez.* 1971 Nov;32(11):7-15. Russian. PMID: 5141248.
- 28) Tsuchiya H, Sakurakichi K, Yamashiro T, Watanabe K, Inoue Y, Yamamoto N, Tomita K. Bone transport with frozen devitalized bone: an experimental study using rabbits and a clinical application. *J Orthop Sci.* 2004;9(6):619-24. doi: 10.1007/s00776-004-0836-x. PMID: 16228681.
- 29) Wheeler DL, Enneking WF. Allograft bone decreases in strength in vivo over time. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Jun;(435):36-42. doi: 10.1097/01.blo.0000165850.58583.50. PMID: 15930919.
- 30) Nathan SS, Athanasian E, Boland PJ, Healey JH. Valgus ankle deformity after vascularized fibular reconstruction for oncologic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16(7):1938-45. doi: 10.1245/s10434-009-0485-6. Epub 2009 May 2. PMID: 19412633.
- 31) Lesensky J, Ana C, Belzarena, Martin Masek, Zdenek Matejovsky jr. A quantitative CT analysis of fibula inlayed in a massive allograft for femoral diaphysis reconstruction *Journal of Bone Oncology.* <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2023.100488>
- 32) Wood MB1. Femoral reconstruction by vascularized bone transfer. *Microsurgery.* 1990;11(1):74-9.
- 33) Muramatsu K1, Ihara K, Doi K, Shigetomi M, Hashimoto T, Taguchi T. Reconstruction of massive femur defect with free vascularized fibula graft following tumor resection. *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct;26(5B):3679-83.
- 34) Lesenský J, Mavrogenis AF. Cement Intercalary Reconstruction After Bone Tumor Resection. *Orthopedics.* 2021 Jul-Aug;44(4):e593-e599. doi: 10.3928/01477447-20210618-23. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34292839

- 35) Lesensky J, Prince DE. Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017 Aug;27(6):715-727. doi: 10.1007/s00590-017-1998-5. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643081.
- 36) Panagopoulos GN, Mavrogenis AF, Mauffrey C, Lesenský J, Angelini A, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, Papanastassiou J, Savvidou O, Ruggieri P, Papagelopoulos PJ. Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017 Aug;27(6):737-746. doi: 10.1007/s00590-017-1985-x. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28585185.
- 37) Antia NH, Buch VI. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. *Br J Plast Surg.* 1971 Jan;24(1):15-9.
- 38) Sala F, Thabet AM, Castelli F, Miller AN, Capitani D, Lovisetti G, Talamonti T, Singh S. Bone transport for postinfectious segmental tibial bone defects with a combined ilizarov/taylor spatial frame technique. *J Orthop Trauma.* 2011 Mar;25(3):162-8. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181e5e160.
- 39) Ortiz-Cruz E, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Mankin HJ. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(1):97–106.
- 40) Donati D, Capanna R, Campanacci D, et al. The use of massive bone allografts for intercalary reconstruction and arthrodeses after tumor resection. A multicentric European study. *Chir Organi Mov* 1993;78(2): 81–94.
- 41) Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res* 2001;382:87–98.
- 42) Donati D, Di Liddo M, Zavatta M, et al. Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 377:186–94.

- 43) Capanna, R., Campanacci, D. A., Belot, N., Beltrami, G., Manfrini, M., Innocenti, M., & Ceruso, M. (2007). A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *The Orthopedic clinics of North America*, 38(1), 51–vi. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2006.10.008>
- 44) Ceruso, M., Taddei, F., Bigazzi, P., & Manfrini, M. (2008). Vascularised fibula graft inlaid in a massive bone allograft: considerations on the bio-mechanical behaviour of the combined graft in segmental bone reconstructions after sarcoma resection. *Injury*, 39 Suppl 3, S68–S74. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.05.014>
- 45) Errani, C., Alfaro, P. A., Ponz, V., Colangeli, M., Donati, D. M., & Manfrini, M. (2021). Does the Addition of a Vascularized Fibula Improve the Results of a Massive Bone Allograft Alone for Intercalary Femur Reconstruction of Malignant Bone Tumors in Children?. *Clinical orthopaedics and related research*, 479(6), 1296–1308. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001639>
- 46) Li P1, Fang Q2, Qi J3, Luo R4, Sun C5. J Risk Factors for Early and Late Donor-Site Morbidity After Free Fibula Flap Harvest. *Oral Maxillofac Surg*. 2015 Aug;73(8):1637-40. doi: 10.1016/j.joms.2015.01.036. Epub 2015 Feb 11.
- 47) Lo S, Yonjan I, Rose A, Roditi G, Drury C, MacLean A. In search of the ideal periosteal flap for bone non-union: The chimeric fibula-periosteal flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 Aug;83:221-232. doi: 10.1016/j.bjps.2023.04.012. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37285775.

9) Seznam publikací:

Publikace se vztahem k disertační práci s IF

- 1) Lesensky J, Ana C. Belzarena, Martin Masek, Zdenek Matejovsky jr. **A quantitative CT analysis of fibula inlayed in a massive allograft for femoral diaphysis reconstruction** Journal of Bone Oncology. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2023.100488>
IF 4.49
- 2) Lesenský J, Mavrogenis AF. **Cement Intercalary Reconstruction After Bone Tumor Resection**. Orthopedics. 2021 Jul-Aug;44(4):e593-e599. doi: 10.3928/01477447-20210618-23. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34292839. **IF 1.345**
- 3) Včelák J, Matějovský Z Jr, Kofránek I, Kubeš R, Lesenský J. **Periprotetické infekce megaprotéz po resekcích kostních nádorů oblasti kolene [Periprosthetic Infection of the Knee Megaprosthesis following a Resection of Malignant Tumours around the Knee]**. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2017;84(1):46-51. Czech. PMID: 28253946. **IF 0.645**

Publikace se vztahem k disertační práci bez IF

- 1) Lesensky J, Prince DE. **Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):715-727. doi: 10.1007/s00590-017-1998-5. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643081. (peer reviewed) - *přehledný článek*
- 2) Panagopoulos GN, Mavrogenis AF, Mauffrey C, Lesenský J, Angelini A, Megaloikonos PD, Igoumenou VG, Papanastassiou J, Savvidou O, Ruggieri P, Papagelopoulos PJ. **Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):737-746. doi: 10.1007/s00590-017-1985-x. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28585185. (peer reviewed) - *přehledný článek*

Publikace bez vztahu k disertační práci s IF

- 1) Lesenský J, Belzarena AC, Daniel M. **Reconstruction with a double-constrained implant design after complex shoulder extra-articular resection.** World J Surg Oncol. 2023 Sep 18;21(1):295. doi: 10.1186/s12957-023-03173-9. PMID: 37723520; PMCID: PMC10506192. **IF 3,454**
- 2) Mavrogenis AF, Lesenský J, Romagnoli C, Alberghini M, Letson GD, Ruggieri P. **Atypical lipomatous tumors/well-differentiated liposarcomas: clinical outcome of 67 patients.** Orthopedics. 2011 Dec 6;34(12):e893-8. doi: 10.3928/01477447-20111021-11. PMID: 22146207. **IF 0,903**
- 3) Lesenský J, Blecha O, Včelák J. **Modified Harrington Procedure in the Treatment of Extensive Tumor Defects of the Acetabulum.** Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2023;90(2):124-132. Czech. PMID: 37156001. **IF 0,222**
- 4) Lesenský J, Vočka M, Špaček M, Hósová M. **Neoadjuvantní užití izolované perfuze končetiny u objemného myxoidního liposarkomu stehna: kazuistika [Neoadjuvant Use of Isolated Limb Perfusion in Large Myxoid Liposarcoma of the Thigh: a Case Report].** Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2021;88(4):321-324. Czech. PMID: 34534063. **IF 0,222**
- 5) Němec K, Plajner M, Krásenský J, Landor I, Lesenský J, Pinskerová V. **Rotační laxita kolenního kloubu – in vivo NMR studie [Rotational Laxity of the Knee Joint - In Vivo MRI Study].** Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2019;86(4):249-255. Czech. PMID: 31524585. **IF 0,256**
- 6) Včelák J, Lesenský J, Špeldová A, Macko M. **Operační léčba chordomu sakra [Surgical Treatment of Sacral Chordoma].** Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2022;89(4):300-308. Czech. PMID: 36055671. **IF 0,222**
- 7) Včelák J, Špeldová A, Džupová O, Macko M, Lesenský J. **Operační léčba krční spondylodiscitidy [Surgical Treatment of Cervical Spondylodiscitis].** Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2021;88(6):442-449. Czech. PMID: 34998448. **IF 0,222**

Publikace bez vztahu k disertační práci bez IF

- 1) Lesenský J, Matejovsky ZJ, Vcelak J, Ostadal M, Hosova M, Bavelou C, Sioutis S, Bekos A, Mavrogenis AF. **Chondrosarcomas of the small bones: analysis of 44 patients**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2021 Dec;31(8):1597-1602. doi: 10.1007/s00590-021-02964-8. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811526. (peer reviewed)
- 2) Lesenský J, Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Matejovsky Z Jr, Nemeč K, Papagelopoulos PJ, Fabbri N. **Complex surgery for locally advanced bone and soft tissue sarcomas of the shoulder girdle**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):777-786. doi: 10.1007/s00590-017-1999-4. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664224. (peer reviewed)
- 3) Lesensky J, Nemeč K, Kofranek I, Matejovsky Z Jr. **Autologous structural iliac bone grafts in reconstructions of short bone defects in the hand and foot after primary bone tumor resections: a single-institution retrospective study**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):797-804. doi: 10.1007/s00590-017-1990-0. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612249. (peer reviewed)
- 4) Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Angelini A, Lesenský J, Vottis C, Megaloikonomos PD, Kokkalis ZT, Kontogeorgakos V, Ruggieri P, Papagelopoulos PJ. **Tumors of the hand**. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):747-762. doi: 10.1007/s00590-017-1984-y. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28585186. (peer reviewed)
- 5) Jan Lesenský , Dr, Jan Hrubý , Dr, Jaroslav Hlubocký , Dr, Petr Mitáš , Prof, Jaroslav Lindner **Chondrosarcoma Resection Followed by a Branched Crural tof the Right Calf: Case Report**. Cor et Vasa, Volume 58, Issue 5, October 2016, Pages e470–e47 ISSN 0010-8650. (peer reviewed)
- 6) Tereza Drbohlavová, Zdeňka Pechačová, Jan Lesenský, Radka Lohynská **Patologické fraktury jako pozdní komplikace pooperační radioterapie sarkomů měkkých tkání v oblasti dolních končetin**. Onkologie 2022: 16(4): 177-183 , DOI: 10.36290/xon.2022.034 (peer reviewed)
- 7) Novák J, Fišer L, Jůzek R, Lesenský J, Petrlíček J, Špůrková Z, Beroušková P, Hyrš L. **Solitární kostní metastáza v palci ruky jako primomanifestace bilaterálního**

světlobuněčného renálního karcinomu pT1a u pacienta se sporadickou triplicitou urologických malignit. Čes. Urol 2017, 21(4): 299-304. (peer reviewed)

- 8) Matějovský Z., Kofránek I., Krystlík Z., Mašek M., Lesenský J., Dungl. P. **Riziko zlomenin při osteopatiích nádorů dlouhých kostí (Risk of fractures in long bone tumor osteopathy).** Ortopedie, 2010, roč.4, č.3; 143-149. ISSN 1802-1727. (peer reviewed)

Kapitoly v knize

- 1) DUNGL Ortopedie. 2. přepracované a doplněné vyd. Praha: Grada, 2014;
Nádory měkkých tkání. Kapitola 13.4, s. 413-432.
- 2) Infekce v Ortopedii : Musil, Gallo, Chrdle a kol., Maxdorf-Jessenius 2022;
Infekce v Onko-ortopedii, Kapitola 32, s.745-765.