

FATTORI DI CRESCITA TISSUTALI NELLE LESIONI OSSEE TUMORALI E SIMIL-TUMORALI

M. D'ARIENZO, C. CARULLI, S. PFANNER¹, M. SCARCHINI R. SCIALLA

II Clinica Ortopedica Università degli Studi di Firenze

¹S.O.D. Chirurgia della Mano e Microchirurgia - CTO, Firenze

Tissutal growth factors in bone tumoral and simil-tumoral lesions

SUMMARY

Purpose: Tumoral and simil-tumoral lithic lesions has been treated in the past years with autografts or allografts. In order to reduce local morbidity of autografts or immunogenicity, poor osteoinduction and infection risk of allografts, the transforming growth factor-beta (TGF- β) has been used alone or associated with allografts. **Methods:** In our department from January 2003 to December 2004 we treated 12 patients with tumoral (3 cases) or simil-tumoral (9 cases) lesions with OP-1 (BMP-7) alone or in association with cancellous morcelized allografts. **Results:** The results have been good, with complete graft osteointegration, in all cases except one, a young patient with bone cyst. We didn't observe any general or local problem due to biological intolerance and we hadn't any intra, peri or post-operative complication. **Conclusions:** The use of growth factors represents a good solution with high efficacy and few complications in the treatment of bone tumoral and simil-tumoral lithic lesions. **Riv Chir Mano 2006; 3: 254-257**

KEY WORDS

Tumoral and simil-tumoral lesions, growth factors, bone reconstruction

RIASSUNTO

Scopo: Le lesioni litiche tumorali o simil-tumorali sono state trattate fino a pochi anni fa mediante l'uso di trapianti autologhi od omologhi con risultati positivi. Per eliminare gli aspetti sfavorevoli di queste tecniche (morbilità locale, mancata osteointegrazione, facilità di infezione) si è fatto ricorso all'impiego dei fattori di crescita per favorire il processo di consolidazione ossea e di integrazione dei trapianti. **Materiali e metodi:** Nella II Clinica Ortopedica-CTO di Firenze dal Gennaio 2003 al Dicembre 2004 sono stati trattati 12 pazienti con lesioni tumorali (tre casi) e simil-tumorali (nove casi), con OP-1 (BPM-7) isolata o associata a trapianto omologo. **Risultati:** Tutti i pazienti, ad eccezione di uno, valutati con un follow-up medio di 24 mesi e sulla base di parametri clinici e radiografici sono guariti con riparazione completa della lesione. Il caso non guarito è quello di un bambino di 10 anni affetto da cisti ossea, probabilmente perché a questa età è ancora alto il potenziale infiammatorio della membrana che può ostacolare il processo di osteoinduzione. In nessun caso abbiamo avuto complicanze intra, peri o post-operatorie. **Conclusioni:** L'utilizzo dei fattori di crescita in queste patologie apre validi orizzonti terapeutici e con scarsi inconvenienti.

PAROLE CHIAVE

Lesioni tumorali e simil-tumorali, fattori di crescita, ricostruzione ossea

INTRODUZIONE

Urist (1) nel 1965 per primo descrisse il fenomeno dell'osteoiduzione che ipotizzò fosse dovuto alla presenza di una proteina nella matrice ossea che egli chiamò BMP (Bone Morphogenetic Protein).

Verso la fine degli anni 80 (2, 3), fu scoperto che l'osteoiduzione era favorita non da una singola proteina ma da un gruppo di glicoproteine transmembrana e da allora sono state identificate 16 differenti BMP umane e numerate da 1 a 16 (4, 5). Di queste 16, quelle che hanno una specifica capacità di indurre ex-novo la formazione di osso, permettendo la differenziazione di cellule mesenchimali in osteoblasti, sono le BMP 2, 4, 6, 7, 8, 9.

Queste proteine fanno parte della super famiglia delle TGF- β (Transforming Growth Factor) che giocano un ruolo importante durante lo sviluppo embrionale e nella riparazione tissutale nella vita post natale (4, 6).

Negli ultimi anni i fattori di crescita tissutali, in particolare la BMP-7, denominata anche OP-1 (Osteogenetic Protein) e la BMP-2 sono stati impiegati nel trattamento della pseudoartrosi, della scoliosi, per favorire la fusione dell'artrosi vertebrale e delle perdite di sostanza ossea come può avvenire nelle lesioni tumorali o simil-tumorali (7-11).

Più recentemente sono stati fatti studi sull'impiego di sostituti ossei integrati da cellule staminali (12-18).

I fattori che influenzano direttamente le capacità osteoiduttive delle BMP sono la quantità e la concentrazione utilizzata e la spinta decisiva all'utilizzo clinico di queste proteine si è avuta in seguito all'impiego delle tecnologie di clonazione che hanno reso possibile ottenere le BMP ricombinanti, attualmente disponibili dal punto di vista commerciale (11, 19).

La proteina ricombinante umana OP-1 è associata ad un carrier biologicamente ottimale (collagene di tipo 1) che permette un'adeguata permanenza nel sito di applicazione e favorisce la crescita di nuovo tessuto osseo.

Una volta applicata nella zona di riparazione l'OP-1 induce la differenziazione osteoblastica delle cellule staminali pluripotenti attirate dai tessuti

circostanti e presenti anche nell'OP-1 stessa, con la tipica sequenza di eventi che si osservano nella formazione di osso encondrale: reclutamento e proliferazione di monociti e cellule mesenchimali, differenziazione di condrociti e calcificazione della matrice cartilaginea, invasione vascolare con conseguente differenziazione osteoblastica e formazione di osso ed infine con il rimodellamento dell'osso nuovo formatosi (20, 21). Queste BMP vengono impiegate da sole ovvero associate a tessuto osseo autologo o omologo, a matrice ossea demineralizzata, a innesti massivi strutturati o a idrossiapatite che hanno attività osteoconduttiva indispensabile alla rigenerazione ossea (15, 22).

MATERIALI E METODI

Dal Gennaio 2003 al Dicembre 2004 presso l'Istituto di Clinica Ortopedica - CTO di Firenze sono stati trattati 12 pazienti con lesioni tumorali o simil-tumorali e più precisamente in 5 casi si trattava di condromi dei metacarpi, 4 cisti ossee tutte localizzate nel terzo prossimale dell'omero e 3 tumori gigantomitotici.

I pazienti di sesso maschile erano 5 e quelli di sesso femminile 7, con un'età media di 33 anni (minimo 10 - massimo 61).

L'OP-1 (Osigraft® - Striker Biotech) (Fig. 1) è stata utilizzata da sola in 5 casi (condromi dei metacarpi) mentre negli altri sette è stata associata a trapianto osseo morcellizzato omologo prelevato dalla Banca dell'osso e dei tessuti istituita nel 1999 presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze con delibera della Regione Toscana (23) ed opportunamente trattato (Fig. 2).

RISULTATI

Tutti i pazienti sono stati controllati a distanza media di 24 mesi con un minimo di 16 ed un massimo di 40 mesi.

I parametri di valutazione sono stati clinici (sintomatologia dolorosa, limitazione funzionale, esami ematochimici) e radiografici.



Figura 1



Figura 2

La valutazione radiografica si è basata su radiografie standard eseguite ad 1, 3, 6, 12 mesi di distanza dall'intervento ed in occasione dell'ultimo controllo. In due casi di cisti ossea abbiamo effettuato un esame TC ed in 2 casi di lesioni tumorali una RM.

Sulla base dei parametri clinici e radiografici i risultati sono stati ottimi in 11 casi avendo osservato in tutti questi casi a distanza di un anno la presenza di tessuto osseo maturo con riparazione completa delle lesioni. In un caso di cisti ossea di un bambino di 10 anni non si è assistito alla riparazione della lesione, probabilmente perché era ancora alto il potenziale infiammatorio e, pertanto, sarebbe oppor-

tuno trattare questi casi con l'introduzione di metilprednisolone acetato come descritto da Scaglietti et al (24). Non abbiamo osservato in nessun caso manifestazioni flogistiche locali, processi settici locali o sintomi attribuibili all'introduzione dell'OP-1 e del tessuto osseo omologo. La ferita è cicatrizzata nei tempi dovuti e senza alcuna complicazione.

CONCLUSIONI

Il trattamento delle lesioni litiche tumorali o simil-tumorali si è basato fino a non molti anni fa sull'impiego di trapianto osseo autologo o omologo con risultati sicuramente buoni. Il prelievo di un trapianto autologo dalla cresta iliaca rappresenta sicuramente un fattore negativo per la morbidità locale e il decorso post-operatorio che può costringere il paziente a limitare per qualche giorno la propria attività.

L'impiego di trapianti omologhi isolati anche se elimina i fattori negativi precedentemente esposti non dà la certezza dell'osteointegrazione completa.

Il ruolo svolto localmente dai fattori di crescita nel processo di consolidazione ossea e di integrazione in trapianti è universalmente riconosciuto.

Tra questi, quelli più attivi nell'osteointegrazione contenuti prevalentemente nei granuli citoplasmatici delle piastrine (25-27) sono:

- PDGF (Platelet Derived Growth Factor) con azione mitogena sulle cellule staminali ed angiogenetica;
- TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) con azione stimolante i fibroblasti ed i preosteoblasti ed azione inibente sugli osteoclasti;
- IGF I e II (Insulin Like Growth Factor) che intervengono in una fase più tardiva stimolando gli osteoblasti alla formazione delle trabecole ossee;
- EGF (Epidermic Growth Factor) con azione stimolante le cellule mesenchimali ed epidermiche.

L'associazione con i trapianti ossei omologhi delle BMP, soprattutto l'OP-1 disponibile in commercio, sulla base della nostra, anche se limitata esperienza, rappresenta a nostro avviso una metodi-

ca di trattamento delle lesioni tumorali e simil-tumorali altamente efficace e generalmente priva di inconvenienti e con riduzione dei tempi di guarigione rispetto alla tecnica del trapianto autologo che ha rappresentato fino ad ora il gold standard del trattamento di queste lesioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-9.
2. Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9484-8.
3. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988; 242: 1528-34.
4. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, et al. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9483-7.
5. Ozkaynak E, Rueger DC, Drier EA, et al. OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF-Beta family. *Embo* 1990; 9: 2085-93.
6. Ozkaynak E, Schnegelsberg PN, Jin DF, et al. OP-2. A new member of TGF-Beta superfamily expressed early in embryogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 25220-7.
7. Termaat MF, Den Boer FC, Bakker F, Patka P, Haarman HJ. Bone Morphogenetic Proteins: development and clinical efficacy in the treatment of bone fractures and defects. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 1367-78.
8. Cohen MS, Whitman K. Calcium phosphate bone cement. The Norian skeletal repair system in orthopaedic surgery. *AORN J* 1997; 65: 958-62.
9. Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spine fusion. *Bone* 1999; 25: 475-505.
10. Friedlander GE, Mankin HJ, Goldberg VK. Bone grafts and bone graft substitutes. Monograph series AOOS 2006, volume 32.
11. Friedlander GE, Perry CR, Cole JD, et al. OP-1 (BMP-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg* 2001; 83 (Suppl 1): S151-8.
12. Capanna R, De Biase P, Forzini S, Saccardi R. Utilizzo dell'osteoinduzione e osteogenesi nella guarigione di difetti ossei. *Aggiorn Club Ital Osteosint* 2004; 10: S3-S5.
13. De Franco M, Mangano C, Fornara R, Piattelli A. Fattori di crescita e biomateriali. Masson Editore, 2000.
14. Schwartz C. The use of synthetic bone substitutes: current status and future prospective. *Europ J Orthop Trauma* 1999; 9: 157-60.
15. Heymann D, Passuti N. Bone substitute: new concepts. *Europ J Orthop Trauma* 1999; 9: 179-84.
16. Manes E, Manes C, Cantò L, Erasmo R. Le cellule staminali ed i fattori di accrescimento in ortopedia e traumatologia. *GIOT* 2005; 31: 197-205.
17. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavronkov A. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *New Engl J Med* 2001; 344: 385-6.
18. Aldegheri R, Dupplicato P, Agostini S, Ferro I, De Giroloncoli M, Franchini M. Ruolo dei fattori di crescita autologhi nella chirurgia ossea ricostruttiva. *GIOT* 2002; 28: 157-65.
19. Geesnik RG, Hoefnagels NH, Bulstra SK. Osteogenic activity of OP-1 (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 710-8.
20. Cook SD, Rueger DC. OP-1: biology and applications. *Clin Orthop* 1996; 324: 29-38.
21. Reddi AH. Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop* 1998; 355 (Suppl): S66-72.
22. Barrack RL. Bone graft extenders, substitutes and osteogenic proteins. *J Arthroplasty* 2005; 4 (Suppl. 2): 94-7.
23. Mancini I, Avanzi A, Fontanelli A, Nicoletti P, Capanna R. Banche dei tessuti: l'organizzazione della Regione Toscana. *GIOT* 2000; 26 (Suppl. 1): S254-258.
24. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P. The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Result of three years follow-up. *J Bone Joint Surg* 1979; 61-B: 200-4.
25. Caplan AI, Pechak DG. The cellular and molecular embryology of bone formation. *Bone Miner Res* 1987; 5: 117-84.
26. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res* 1995; 13: 655-3.
27. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1998; 85: 638-46.