

## Patologická fraktúra progredujúca do subkompletnej osteodeštrukcie humeru

Samuel Horák<sup>1</sup>, Mária Potočárová<sup>2</sup>, Pavol Janega<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>2</sup>I. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>3</sup>MEDIREX GROUP ACADEMY n. o., Nitra

Patologická fraktúra je stav, keď k zlomenine dôjde pri neprimerane nízkom zaťažení kosti, ktorej mechanická rezistencia je znížená chorobným procesom. Jednou z najzávažnejších príčin vzniku patologickej fraktúry je kostný nádor, či už primárny, alebo metastatický. Prezentujeme prípad 68-ročného muža s anamnézou adenokarcinómu hrubého čreva, u ktorého bol 17 mesiacov po osteosyntéze špirálovitej, dislokovanej fraktúry proximálnej časti diafýzy ľavého humeru diagnostikovaný rozsiahly nádor ramena, rádiologicky vzhľadu osteosarkómu, ktorý takmer kompletne deštruoval humerus.

**Kľúčové slová:** patologická fraktúra, kolorektálny adenokarcinóm, osteosarkóm

### Pathological fracture progressing to subcomplete osteodestruction of the humerus

A pathologic bone fracture is when a bone breaks under inadequately low pressure due to decreased mechanical resistance caused by underlying bone disease. Primary and secondary bone tumours are one of the most severe causes of pathologic bone fractures. We present a case of a 68-year-old male with a history of colorectal adenocarcinoma, who has had an osteosynthesis due to a spiral, dislocated fracture of the proximal diaphysis of the left humerus. Seventeen months later, he manifested with a tumour widely spreading throughout his arm, which led to subtotal destruction of the entire humerus, with a radiologic appearance similar to osteosarcoma.

**Keywords:** pathological fracture, colorectal adenocarcinoma, osteosarcoma

NewsLab, 2022; roč. 13 (2): 99 – 103

### Úvod

Patologická fraktúra je stav, keď k zlomenine dôjde pri neprimerane nízkom zaťažení kosti, ktorej mechanická rezistencia je znížená chorobným procesom. Nastávajú buď spontánne, alebo po traume, ktorá by pri normálnej kosti zlomeninu nevyvolala<sup>(1)</sup>. Jednou z najzávažnejších príčin vzniku patologickej fraktúry je kostný nádor, či už primárny, alebo metastatický. Časť nádorov (karcinóm prostaty, prsníka, pľúc, štítnej žľazy, obličky) je charakteristická tvorbou včasných kostných metastáz, no v pokročilom štádiu sú pozorované pri mnohých solídnych nádoroch<sup>(2)</sup>. Prezentujeme prípad pacienta s adenokarcinómom hrubého čreva, u ktorého sa vytvorila patologická fraktúra vedúca k masívnemu rastu nádoru atypického správania.

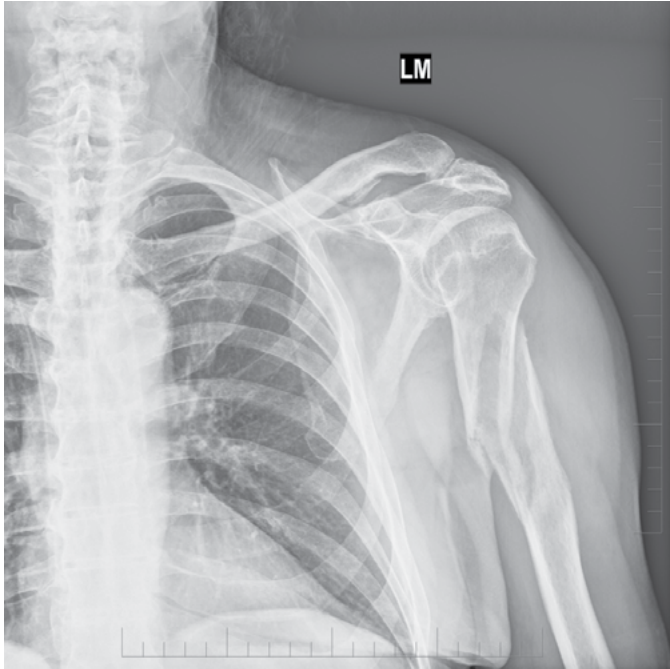
### Prípadová štúdia

Na kliniku internej medicíny bol prijatý 68-ročný muž pre progresívnu celkovú slabosť, neprijímanie tekutín a stravy, stuhnutosť a poruchu hybnosti končatín, subfebrilitu a dehydratáciu. Pacient bol dlhodobo liečený na diabetes mellitus 2. typu inzulínom a perorálnymi antidiabetikami, s dlhodobo neuspokojivou kompenzáciou vedúcou k diabetickej nefropatii a výraznej generalizovanej ateroskleróze. K rozvoju aterosklerózy prispela aj arteriálna hypertenzia III. stup-

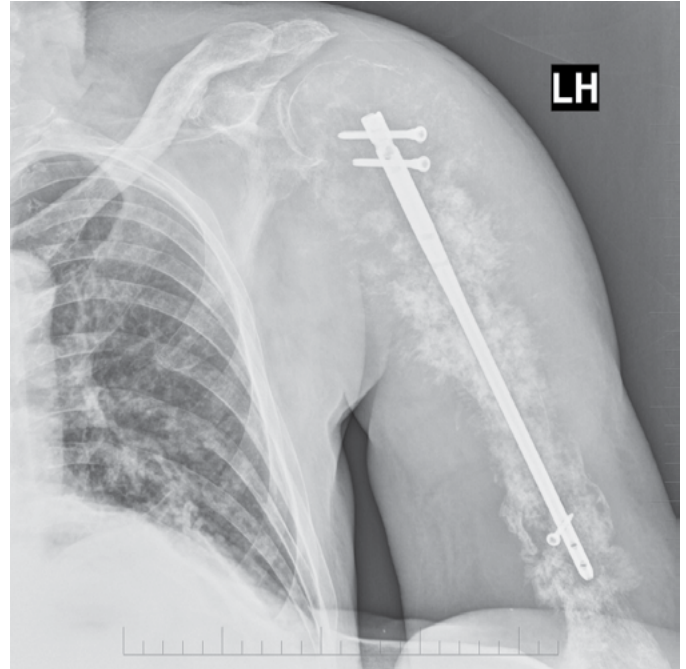
ňa podľa WHO/ISH klasifikácie, aktuálne dekapitovaná. Sedem rokov pred hospitalizáciou pacient podstúpil resekciu colon sigmoideum Hartmannovou operáciou pre adenokarcinóm, so štádiom IIIb, T3N1bM0. V nasledujúcich rokoch ochorenie progredovalo metastázovaním do pečene s karcinomatózou peritonea, pre ktorú pacient opakovane dostával rôzne cykly chemoterapie (XELOX, FOLFOX6, FOLFOX C2...). Pre početné nežiaduce účinky pacient odmietol v chemoterapii pokračovať.

Pacient bol prijatý na chirurgickú kliniku 17 mesiacov pred aktuálnou hospitalizáciou s cieľom osteosyntetického riešenia špirálovitej, dislokovanej fraktúry proximálnej časti diafýzy ľavého humeru (**obrázok 1**). Už počas tejto operácie bolo supponované, že môže ísť o patologickú fraktúru pri základnom onkologickom ochorení. Do terajšej hospitalizácie sa na celej ľavej hornej končatine rozvinul výrazný lymfedém. Ľavá horná končatina sa stala výrazne asymetrickou v porovnaní s pravou hornou končatinou, jej obvod v ramene dosahoval 35 cm, na pohmat bola bolestivá, s tuhými, hrboľatými masami v mäkkých tkanivách, bez porušenia kožného krytu. Na rtg. snímke ľavej hornej končatiny bol vizualizovateľný osteosyntetický klinec, no väčšina humeru, až na distálnu časť pri lakťovom kĺbe, bola spotrebovaná (**obrázok 2**). Do diferenciálnodiagnostickej úvahy pre potenciálnu príčinu subkom-

**Obrázok 1.** Špirálovitá, dislokovaná fraktúra proximálnej časti diafýzy ľavého humeru, bez nápadných nádorových zmien v kostiach a parenchýme pľúc.



**Obrázok 2.** V strede ľavého ramena je prítomný osteosyntetický klinec, no štruktúra humeru je až na distálnu časť pri lakťovom kĺbe kompletne spotrebovaná nádorovou masou, ktorá infiltruje mäkké tkanivá, s opacitou vzhľadu osifikácie. Na pľúcnom parenchýme sú difúzne prítomné nepravidelné zatiernenia (metastatická progresia základného ochorenia).



pletnej osteodeštrukcie humeru prichádzala osteomyelitída alebo po chemoterapii sekundárne vzniknutý primárny nádor kosti – osteosarkóm, ktorý viac zodpovedal rádiologickému aj fyzikálnemu nálezu.

Po krátkej párdňovej hospitalizácii na klinike internej medicíny pacient vyčerpal svoje biologické rezervy pri kachexii a napriek komplexnej intenzívnej terapii zomrel pri príznakoch kardiorespiračného zlyhania. Na úmrtí sa okrem základného onkologického ochorenia s metastatickou disemináciou do pľúc (**obrázok 2**) spolupodieľala dekompenzovaná arteriálna hypertenzia so sekundárnou hypertrofiou myokardu ľavej komory srdca, výrazné kalcifikačné zmeny aortálnej chlopne a chronická ischemická choroba srdca spôsobená aterosklerózou vetiev koronárnych artérií.

Počas následnej pitvy sa našli nádorové metastázy difúzne vo všetkých lalokoch pľúc, difúzne v pečeni, v početných brušných lymfatických uzlinách, oboch nadobličkách a v podkoží na prednej strane hrudníka. Onkológom opisovaná karcinomatóza peritonea prítomná nebola – pravdepodobne bola eradikovaná cyklami chemoterapie. Histomorfologický obraz nádorových hmôt bol charakteristický pre dobre diferencovaný adenokarcinóm pochádzajúci z hrubého čreva. Na reze ľavým ramenom bola difúzne prítomná nádorová masa, ktorá infiltrovala mäkké tkanivá aj humerus. Nádorová masa mala tuhú až tvrdú konzistenciu, na reze sivožltej farby, s vytekaním zakalenej sivočervenej tekutiny. Mäkké tkanivá boli takmer kompletne spotrebované, nádor prerastal až tesne k podkožiu vo všetkých smeroch, so zachovaním iba úzkeho lemu svaloviny (**obrázok 3**). Cievky a nervy sa v tomto teréne jednoznačne nepodarilo vizualizovať, no vonkajšia kompre-

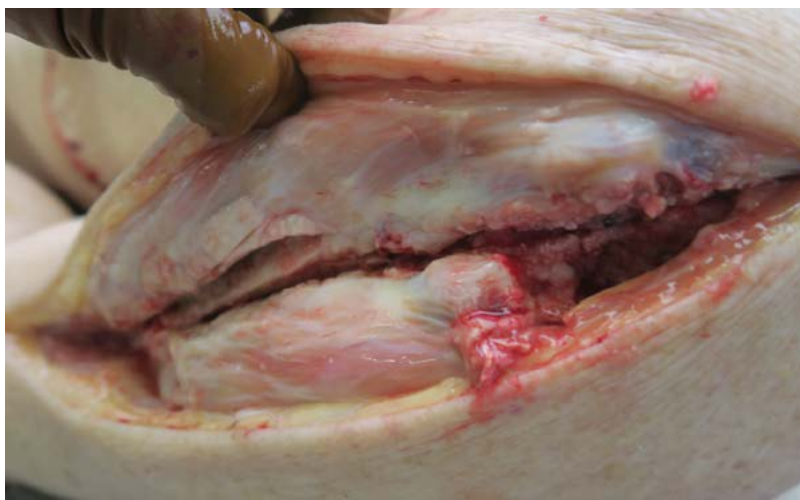
sia ciev (a potenciálne aj invázia) nádorom pravdepodobne viedla k vzniku lymfedému. Humerus bol zachovaný iba v drobnej distálnej časti, inak ho nádor kompletne spotreboval, jeho štruktúra ani periost neboli identifikovateľné. V strede ramena sa nachádzal osteosyntetický klinec.

V histologickom obraze nádoru ramena bola riedka fibrózna stróma s nepočetnými fibroblastmi, ostrovčeky osteoidu kompaktnéj kosti s ojedinelými osteocytmi a vzácné osteoblastmi fyziologického vzhľadu bez atypii, bez nálezu buniek kostnej drene a tukového tkaniva. Difúzne bola táto masa prerastená útvarmi dobre až stredne diferencovaného adenokarcinómu s rozsiahlymi ložiskami nekróz (**obrázok 4 a 5**). Imunohistochemické vyšetrenie spolu s morfológiou nádoru potvrdilo origo z hrubého čreva (CK7–, CK20+, EMA+). Imunoprofil nádorových buniek vyšetrením na mismatch repair proteíny (MMR) bol MHL1–, PMS2+, MSH2+, MSH6+, čo bolo potvrdené aj metódou FISH (**obrázok 6**). Genetické vyšetrenie vzhľadom na kvalitu a fixáciu materiálu nebolo úspešné. Bunky osteosarkómu sa extenzívnym morfológickým a imunohistochemickým vyšetrením nádoru nenašli (dezmin–, CD99–, S100–).

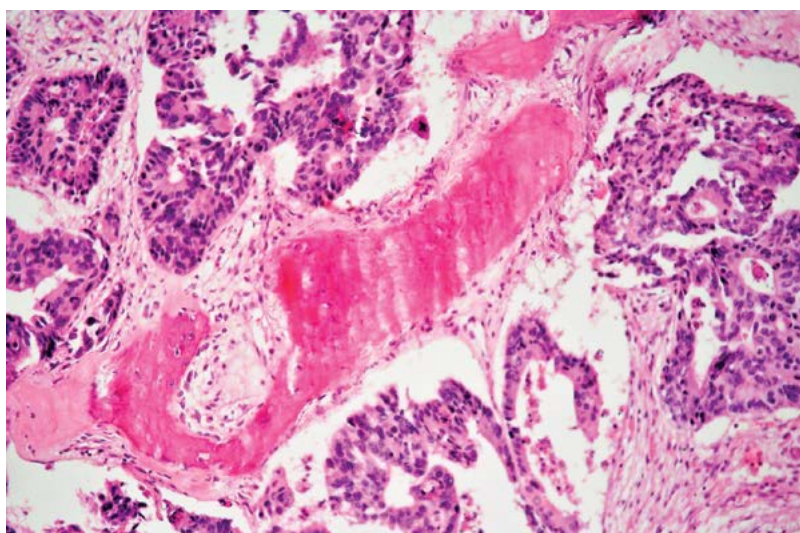
## Diskusia

U pacientov s kolorektálnym adenokarcinómom sú typické metastázy do pľúc a pečene, iba u malej časti pacientov sa pozorujú kostné metastázy<sup>(3)</sup>. Ich prítomnosť výrazne zhoršuje prognózu, obzvlášť, ak sú metastázy v kostiach včasným alebo jediným prejavom diseminácie ochorenia<sup>(3,4)</sup>. Najčastejším prejavom je bolesť kosti, ktorá sa objavuje včasne a vedie k zníženej kvalite života pacienta, neraz

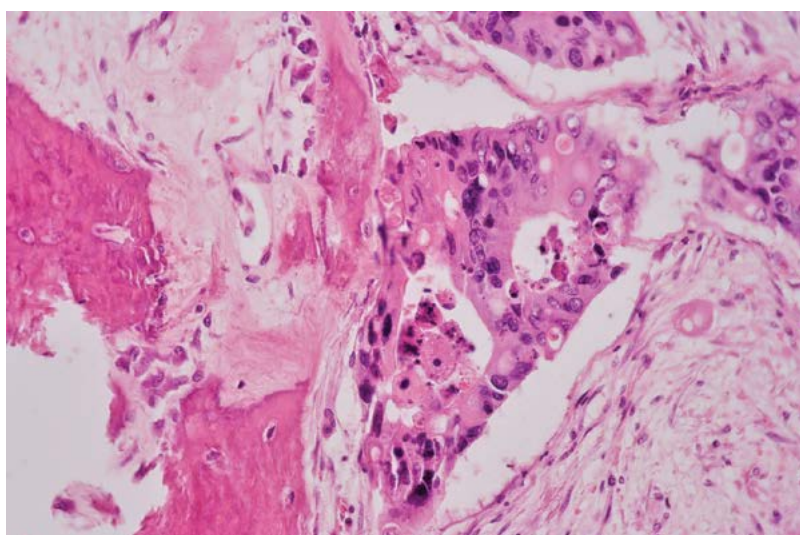
**Obrázok 3.** Pitevný nález – nádorová masa difúzne infiltrujúca mäkké tkanivá ľavého ramena, so zachovaním iba úzkeho lemu svaloviny a podkožia.



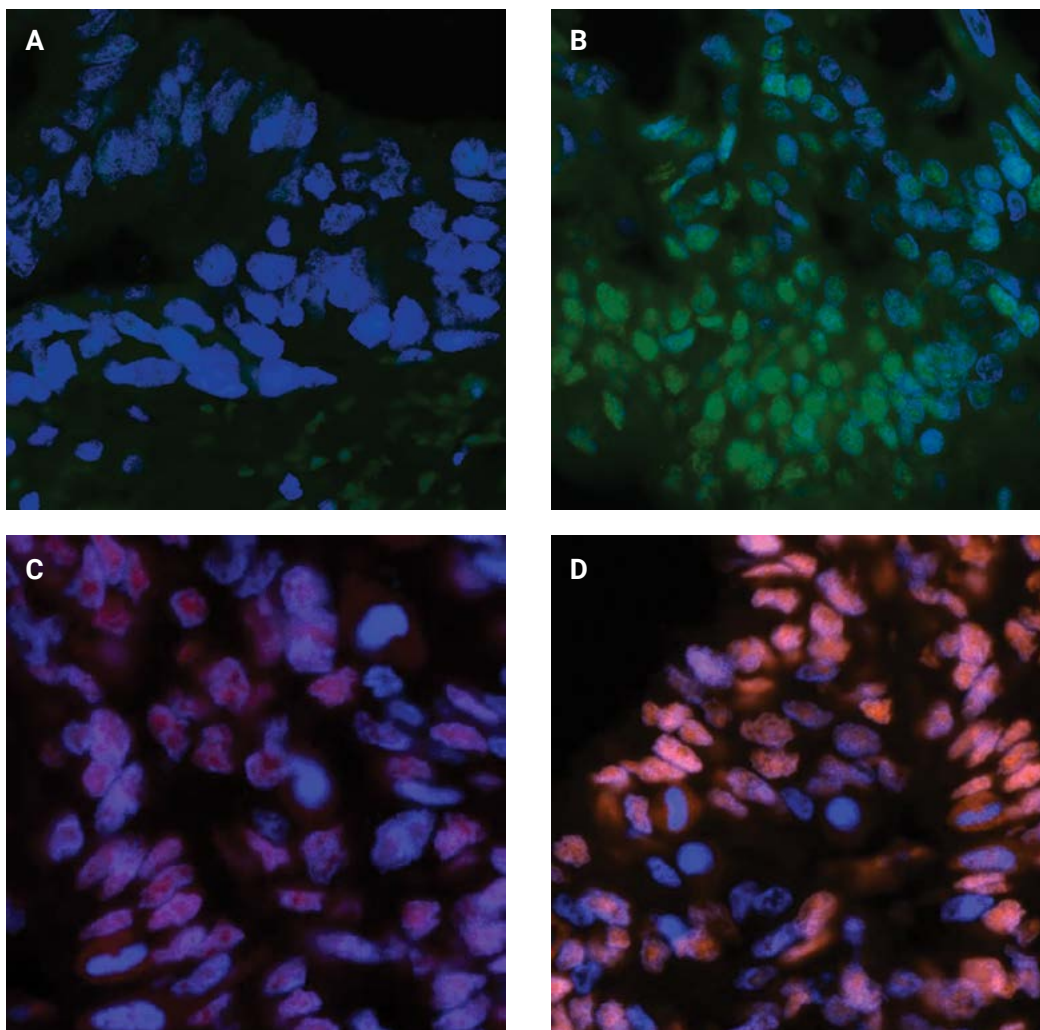
**Obrázok 4.** Štruktúry dobre až stredne diferencovaného adenokarcinómu, rastúce v riedkej fibróznej stróme v tesnej blízkosti osteoidu (HE, 200x).



**Obrázok 5.** Atypické bunky adenokarcinómu s obrazom „špinavej nekrózy“ v lúmene, rastúce v riedkej fibróznej stróme, v tesnej blízkosti kostných trámecov s nepočetnými osteocytmi (HE, 400x).



**Obrázok 6.** FISH expresia MMR proteínov v nádorovom tkanive. Nádorové bunky boli MHL1– (A), PMS2+ (B), MSH2+ (C), MSH6+ (D)



s nutnosťou ďalšej liečby (rádioterapia, bisfosfonáty)<sup>(4)</sup>. Kostné metastázy kolorektálneho adenokarcinómu bývajú zmiešaného typu, osteolytické aj osteoblastické, s variabilným zastúpením jednotlivých zložiek. Samotná tvorba alebo deštrukcia osteoidu osteoklastmi a osteoblastmi býva mediovaná cez viaceré signálne dráhy (proteín súvisiaci s parathormónom – PTHrP, NF-kappaB ligand, TGF, endotelín-1)<sup>(3)</sup>.

Extrémne vzácnym javom pri primárnom aj metastatickom adenokarcinóme hrubého čreva, ktorý nepostihuje skeletovú štruktúru, je kostná metaplázia. Prvýkrát bola opísaná v tridsiatych rokoch minulého storočia, s prevažným výskytom v rekte, menej často v colon ascendens a descendens, veľmi vzácné v metastázach v lymfatických uzlinách<sup>(5)</sup>. Presný mechanizmus vzniku kostného tkaniva v tomto teréne nie je objasnený, predpokladá sa, že nádorové bunky produkujú cytokíny (skupina BMP, osteokalcín)<sup>(6)</sup>, ktoré stimulujú kmeňové bunky na transformáciu do preosteoblastov až osteoblastov. V žiadnom opisovanom prípade sa však nepozorovala spongiózna kosť ani hemopoetické bunky kostnej drene<sup>(5,6)</sup>. Kostná metaplázia nemení prognózu pacienta, no histologicky a rádiologicky môže imitovať infiltráciu kosti pri lokálne pokročilom nádore<sup>(5)</sup>.

Osteosarkóm je najčastejší solídny, malígny, primárny nádor kostí. Vyskytuje sa vo forme primárneho osteosarkómu,

kde najčastejšie postihuje detských pacientov, a sekundárneho osteosarkómu ako následok malígnej transformácie osteoblastov a osteocytov v už patologicky zmenenom teréne<sup>(7)</sup>. Jeho výskyt je zväčša sporadický, býva spájaný s viacerými syndrómami (Liho-Fraumeniho, hereditárny retinoblastóm), genetickými mutáciami a alteráciami štruktúry chromozómov (6p21.3, 2p25.2)<sup>(7,8)</sup>. Pri sekundárnom osteosarkóme je najdominantnejším rizikovým faktorom predchádzajúca protinádorová terapia, najmä rádioterapia<sup>(9)</sup>, no prípady boli pozorované aj po mnohých rokoch po predchádzajúcej chemoterapii<sup>(10)</sup>. Jeho výskyt v diafýze je vzácny (9 %) a humerus je treťou najčastejšie postihnutou kosťou<sup>(11)</sup>. V rádiologickom obraze je typicky prítomný infiltratívny nádor prerastajúci periost, so zvlášť „vychádzajúceho slnka“ a tvorbou Codmanovho trojuholníka. V pokročilom štádiu je príznačná totálna deštrukcia pôvodnej časti kosti a difúzna infiltrácia mäkkých tkanív, s novotvorbou kostného tkaniva v celej mase nádoru<sup>(12)</sup>. Potvrdenie a bližšia špecifikácia nádoru, najmä menej častých subtypov, sú možné až po bioptickom vyšetrení.

V opisovanej kazuistike bola patologická fraktúra humeru spôsobená metastázou adenokarcinómu hrubého čreva. Pravdepodobne išlo o mikroskopické ložisko, keďže uniklo rádiologickej detekcii a nebolo pozorované ani počas samotnej osteosyntézy. Pacient mal v čase vzniku fraktúry gene-

ralizované metastatické štádium ochorenia a vzhľadom na prerušenie protinádorovej liečby nie je progresia výnimočná. Zarážajúci je rozsah a vzhľad nádoru po relatívne krátkom čase rastu, ktoré svedčia o veľmi agresívnom správaní. Z hľadiska rádiologickej aj histopatologickej diagnostiky tohto prípadu je zavádzajúca a mätúca prítomnosť kosti v mase nádoru. Fragmenty osteoidu sú najpravdepodobnejšie zvyšky deštruovaného humeru, proti novotvorbe kostného tkaniva svedčí nízka celularita s prevahou osteocytov, bunky majú prevažne inaktívny fenotyp. Imunohistochemickým ani histomorfologickým vyšetrením sa neodhalili žiadne bunky, ktoré by pripomínali osteosarkóm.

## Záver

Patologická fraktúra kosti je stav, pri ktorom vždy treba pátrať po príčine vzniku. Jej podkladom môžu byť benígne,

chronické procesy vedúce k zníženej denzite kosti, ako aj primárne a sekundárne nádory. U pacientov s malígnymi extraskeletovými nádormi, kde dôjde k metastatickému postihnutiu kostí, býva prognóza zväčša horšia.

## Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dlhodobý strategický výskum a vývoj zameraný na výskyt Lynchovho syndrómu v populácii SR a možnosti prevencie nádorov spojených s týmto syndrómom, kód ITMS: 313011V578, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

## LITERATÚRA

1. Fayad LM, Kamel IR, Kawamoto S, et al. Distinguishing stress fractures from pathologic fractures: a multimodality approach. *Skeletal Radiol.* 2005 May; 34(5): 245-259.
2. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev.* 2017 May 9; 11(1): 321.
3. Baek SJ, Hur H, Min BS, et al. The Characteristics of Bone Metastasis in Patients with Colorectal Cancer: A Long-Term Report from a Single Institution. *World J Surg.* 2016 Apr; 40(4): 982-986.
4. Roth ES, Fetzer DT, Barron BJ, et al. Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer.* 2009 Aug 7; 9: 274.
5. Mastracci L, Ficarra G, Bianchi R, et al. Adenocarcinoma With Osseous Metaplasia: Is It Bad to the Bone? *Int J Surg Pathol.* 2020 Feb; 28(1): 70-72.
6. Liu X, Xu J, Chen L. Colorectal carcinoma with osseous metaplasia. *Oncotarget.* 2017 Jun 20; 8(39): 65407-65413.
7. Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES. Osteosarcoma Overview. *Rheumatol Ther.* 2017 Jun; 4(1): 25-43.
8. Savage SA, Mirabello L, Wang Z, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for osteosarcoma. *Nat Genet.* 2013 Jul; 45(7): 799-803.
9. Khanna L, Prasad SR, Yedururi S, et al. Second Malignancies after Radiation Therapy: Update on Pathogenesis and Cross-sectional Imaging Findings. *Radiographics.* 2021 May-Jun; 41(3): 876-894.
10. Shimatani A, Aono M, Hoshi M, et al. Secondary osteosarcoma in patients previously treated for childhood cancer: Three case reports. *Mol Clin Oncol.* 2019 Jan; 10(1): 153-158.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> ed. Vol. 3).
12. Yarmish G, Klein MJ, Landa J, Lefkowitz RA, Hwang S. Imaging characteristics of primary osteosarcoma: nonconventional subtypes. *Radiographics.* 2010 Oct; 30(6): 1653-1672.

**MUDr. Samuel Horák**

Ústav patologickej anatómie LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
e-mail: samuel.horak@fmed.uniba.sk