

Juxtacorticalis osteosarcoma középkori vázleleten

Józsa László,¹ Fóthi Erzsébet²

¹Országos Traumatológiai Intézet Patológiai és Szövetkonzerváló Osztálya

²Magyar Természettudományi Múzeum Embertani Tára, Budapest

A 14-15. századból származó, 20-22 éves férfi vázleletének tibiáján és fibuláján észlelt juxtacorticalis osteosarcoma leírása. A lelet radiológiai, szövettani, immunhisztokémiai és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálata alapján állapították meg kórisméjükét. Az őskórtani irodalom szerint a történeti korokban nagy ritkaság volt a malignus csonttumor, hazánkban ez az első észlelés. *Magyar Onkológia* 46:271–276, 2002

Juxtacortical osteosarcoma occurred on the right tibia and fibula of a 20-22 years old man found in a medieval period cemetery of Budapest. *Macroscopic description:* The tumor is located circumferentially on the midshaft of the tibia and fibula and appears cone-shaped. The lesion measured 160 mm in length and 3-5 mm in height. The surface of the tumor is irregular, rough, in some areas shows spicules. These spicules averaged 2-4 mm in length and 1-2 mm in diameter. The anterior and medial surface of the tibia is completely covered by osseous tumor. *Radiography:* The X-ray study demonstrates the medullary involvement, with mixed osteolytic and osteoblastic areas. Tumor infiltration of the cortex is also apparent as irregular rarefaction and lytic lesions. In some areas a "sunburst" picture could be seen. The X-ray picture is characteristic for juxtacortical osteosarcoma. *Microscopic examination:* stereomicroscopy of specimens shows a sponge-like structure of the surface. The cortical bone is completely destroyed and deep cavities are seen between spiculous and gyrificated neoplastic bone. The spiculae are varied in length and thickness. Irregular bulky bone trabeculae demonstrating uncontrolled neoplastic reaction could be detected. By light microscopic examination severe destruction, osteolytic lesions are seen both in the cortical bone and in the cancellous bone in the peripheral parts of the tumors. Within the neoplastic bone only few remnants of the primary (normal) bone structure could be demonstrated. No reparative reactions were seen next to the osteolysis, the collagen fibers and lamellas are destroyed. Beside the destruction of original bone larger structures composed of irregular newly built nepotistic bone trabeculae can be detected. The newly formed trabeculae (spiculae) contain a tumorous ground substance (probably osteoid tissue) with few collagen fibers, and these areas are covered with a thin bony lamella. In some areas the neoplastic structures are in intimate contact with the original cancellous bone remnants. *Immunohistochemistry:* Both the osteosarcoma and chondrosarcoma show osteoid and bone neoformation while in the chondrosarcoma type II collagen could also detected. By immunohistochemical reactions no type II and III collagen, only type I collagen reaction was positive. This means that no cartilaginous tissues were present in the tumor. *Scanning electron microscopy* of these specimens shows sponge-like structures. The tumor reveals irregular trabecular and spicular texture, the spicules are various in diameter and in some spiculae rounded deposits attached to the surface. In our case we found typical radiological and histological picture of the juxtacortical osteosarcoma. *Józsa LG, Fóthi E. Juxtacortical osteosarcoma of tibia from a medieval cemetery of Budapest. Hungarian Oncology 46:271–276, 2002.*



Bevezetés

Az ásatag anyagban meglehetősen ritkán fordul elő rosszindulatú daganat, ami többféle okkal magyarázható. Talán legfontosabb, hogy az átlagos életkor lényegesen rövidebb volt, mint napjaink-

ban, s ezért az emberek többsége nem érte meg a „daganatos kort”. A tumorok többsége a 40. életév után jelentkezik, márpedig a lakosságnak 60-70%-a korábban elhunyt a halálokok kétharmadéért felelőssé tehető fertőzések következtében. A régmúlt időkben ismeretlen volt a környezet-szennyezés, ételeiket, ivóvizüket nem terhelte számtalan, nem ritkán rákkeltő vegyszer, szervezetüket sugárzás.

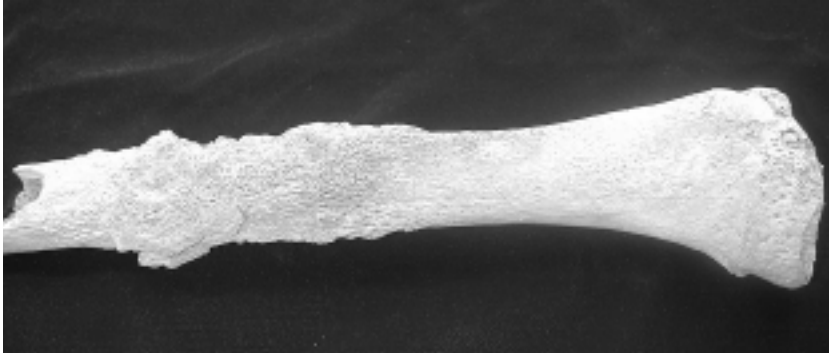
Kétségtelen, hogy évezredekkel ezelőtt is előfordult rosszindulatú daganat, bár lényegesen ritkábban, mint napjainkban. A régészeti anyagban

Közlésre érkezett: 2002. április 11.
Elfogadva: 2002. augusztus 1.

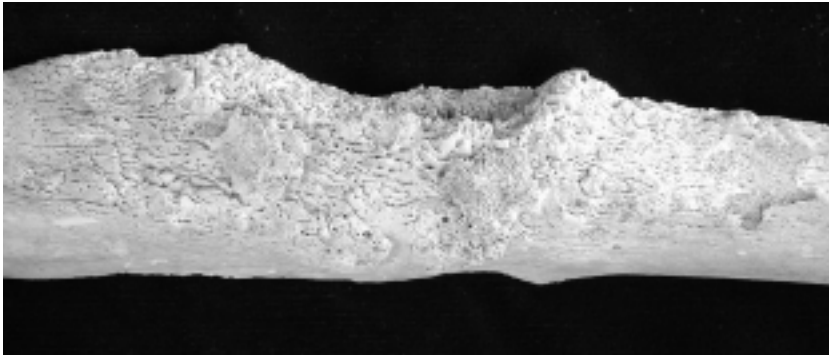
Levelezési cím: Fóthi Erzsébet PhD
1083. Budapest, Ludovika tér 2. Tel: 313-8617
Fax: 210-1075/5011, E-mail: fothi@ludovika.nhms.hu

a belszervi (lágyrész) tumorokról csak kivételes esetben szerezhettünk tudomást (9), a múmiákon felismert daganatok száma nem haladja meg a 20 esetet (5, 6, 18). A belszervi neoplasmák döntő többsége nem ad áttétet a csontokba, ezért a vázlelet alapján nem is sejthetjük, ha esetleg tumora lett volna a vizsgált személynek. Napjaink tapasztalata szerint a női nemzőszeri, a máj- és gyomrodaganatok ritkán, a belek, epehólyag, here

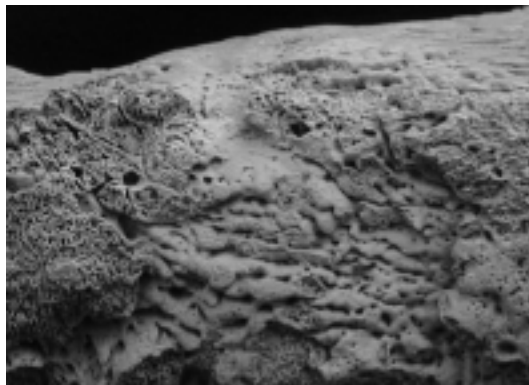
1. ábra.
A tibia-tumor
makroszkópos képe



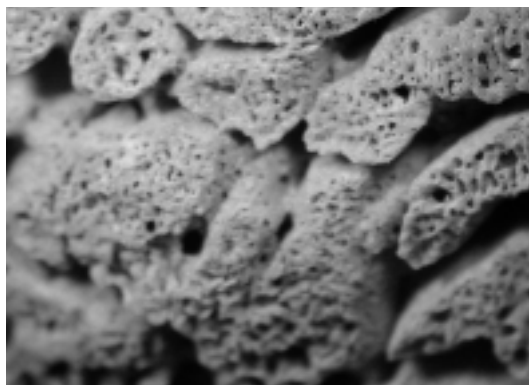
2. ábra. A sípcsont felszínén vaskos tumoros felrakódások látszanak



3. ábra.
A tumor felszíne
helyenként szivacsra
emlékeztet, máshol
fakéregszerű rajzolatot
mutat.
Sztereomikroszkópos
felvétel, 2 x nagyítás



4. ábra.
A szivacszerű részek
struktúrája.
Sztereomikroszkópos
felvétel, 10 x nagyítás



neoplasmái esetenként, a prostata-, emlő-, pajzsmirigy- és tüdőrákok gyakran képeznek csontmetasztasiszt, ám ezek együttesen sem tették ki az összes tumor 10%-át a 19. századot megelőző korokban.

Az ásatag csontvázakon megállapítható daganatos eltérések háromnegyedét (73,9%-át) a belszervi rákok áttétei adják, ezt követően a myeloma multiplex és a különböző helyekről kiinduló sarcomák egyaránt 8,7%-kal, az összes többi daganatféleség pedig nem egészen 9%-kal részesedik (15, 16). A csontállományból kiinduló sarcomák (osteosarcoma, chondrosarcoma stb.) a recens anyagban az összes malignus daganatnak töredékét, kb. 2%-át alkotják. Úgy tűnik, az őskortani irodalomban még ritkébbak a csontsarcomák. Strouhal (15) a Kr. e. 4000 és az i. sz. 19. század közötti csaknem hat évezredből összesen 176 malignus daganatot gyűjtött össze és revidált, s ezek között kevesebb, mint tíz osteosarcomát talált. Joggal jelenti ki Gladykowska-Rzeczycka (7), hogy minden egyes észlelésnek külön jelentősége van.

A hazai beszámolóiban ugyancsak ritkán találkozhatunk elsődleges malignus csonttumor vagy daganatáttét leírásával (13). Nemeskéri és Harsányi (10) myeloma multiplexet ismertettek, Éry (3) sárbogárdi leletei között multiplex csontpusztító elváltozást észlelt, amelyet szövettani vizsgálat nélkül myeloma multiplexnek tartott. Farkas és Marcsik (4) bácskatopolyai anyagában felkar-, lapocka-, bordaáttéteket mutató rosszindulatú daganatot írtak le. Pap (11) a medencecsontok és koponya osteolyticus metastasisait figyelte meg. Számos más tumorról is beszámoltak, Bartucz (2) például mintegy 13 csontelváltozásról állítja, hogy koponyatumor, pusztán a makroszkópos kép alapján, olykor a jóindulatú és malignus daganat között sem téve különbséget. Nem állapítható meg a magyar irodalomban közzölt esetek pontos száma, azonban valószínűleg csak 10-20 közötti lehet. A Magyar Természettudományi Múzeum Embertani Tárának több mint 25000-es csontvázgyűjteményében ezt az egyetlen esetet tartjuk számon. Észlelésünket részben nagy ritkasága, részben amiatt tartjuk bemutatásra érdemesnek, mert első ízben kőrisméztünk középkori anyagban osteosarcomát.

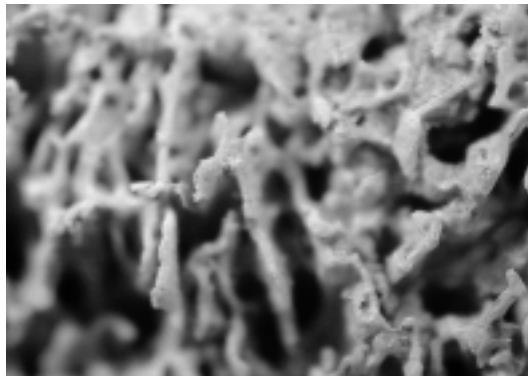
Anyag és Módszer

1. Régészeti és antropológiai adatok

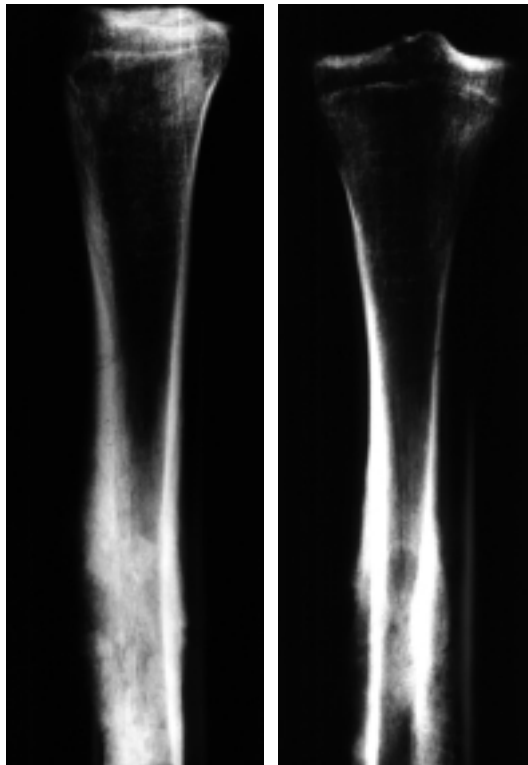
A lelet a Budapest-Szalag utcai ásatás 3304. számú sírjából került elő. Az egykori temető a középkori Buda ágoston-rendi kolostorának a temploma körül terült el. A régészeti leletek alapján történt kormeghatározás szerint a legkorábbi sírok 1350-ből, a legkésőbbiek 1450-ből származnak (17). A sírban nyugvó, 20-22 éves férfi erős felépítésű, végtagscsontjaiból számított termete 175 cm, mind a koponyája, mind a váza kissé töredékes és hiányos. A jobb tibia és fibula diaphysisén figyelhető meg az alább részletezett elváltozás, a váz más részein hasonló eltérés nem észlelhető.

2. A paleopatológiai vizsgálatok módszerei

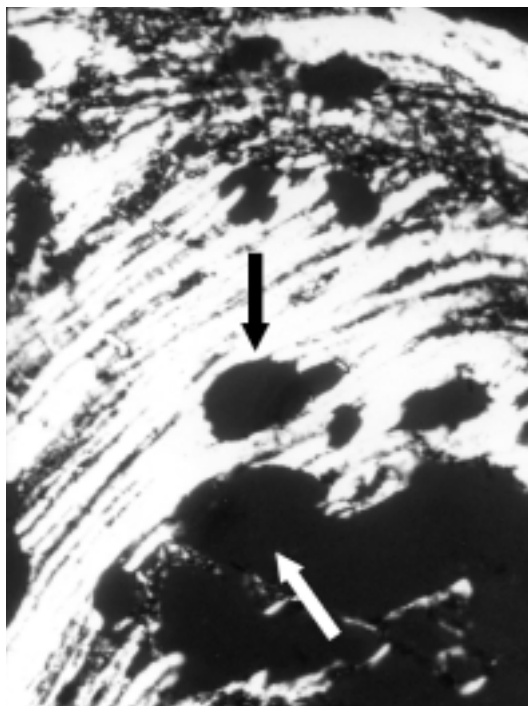
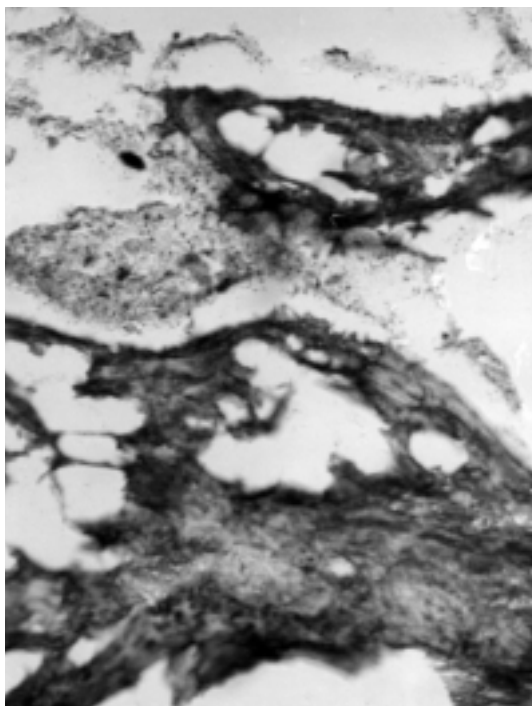
- a.) Radiológiai vizsgálat: A makroszkópos megfigyelés és mérések után, antero-posterior és oldalirányú rtg-felvételeket készítettünk. A finomszemcsés rtg-filmet mikroszkóppal áttekintettük.
- b.) Hisztológiai vizsgálat: A makroszkóposan ép és daganatosnak látszó rész határától 20x10x10 mm-es, a tumoros részből kb. 15x10x10 mm-es csontblokkokat vágunk ki. A mintákat 6%-os pufferolt (pH 7,4) formalinban rögzítettük négy napig. Az anyag egyik részét dekalcinálás nélkül Araldit (Durcupan ACM, Ciba-Geigy) műgyantába ágyasztuk, metszése Reichert nehézmikrotómmal, vídia késsel történt. A beágyazó anyagot nem távolítottuk el, a 10 mm vastag metszeteket toluidinkék-oldattal festettük. Más szövetmintákat EDTA-oldatban két hétig dekalcináltunk, felszálló alkoholos víztelenítés után paraffinba ágyasztunk. A 6 mm-es sorozatmetszeteket HE, pikroszíriusz és Masson-trikróm festéssel színeztük. Valamennyi preparátumot normál fény- és polarizált fényű mikroszkóppal vizsgáltuk, a felvételek is mindkét üzemmódban történtek.
- c.) Immunohisztokémiai vizsgálat: A mérsztelelt anyagból, I., II., és III. típusú antikollagén antitestek felhasználásával (Biogenesis Bournemouth, USA), avidin-biotin-peroxidáz vizualizálással detektáltuk a kollagén frakciókat (8).
- d.) Pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat: A formalinban fixált csontdarabokból 2 mm vastag szeleteket készítettünk, ezeket újabb 48 órán át kakodiláttal pufferolt (pH 7,4) glutáraldehidben fixáltuk, alkoholos víztelenítésük után kritikus pont-szárítóval (Balzers, Liechtenstein) exsiccaltuk, majd felületüket aranygözzel vontuk be. A minták vizsgálata és fény-



5. ábra.
Egyes régiókban finom spicula-képződés mutatkozik. Sztereomikroszkópos felvétel, 20 x nagyítás



6-7. ábra.
Kétirányú rtg-felvétel a daganatos tibiáról. Különösen az oldalirányú képen látszik jól a corticalis pusztulása, a finom lacunaris osteolysis, valamint az, hogy a tumor kitölti a velőüreget is. A daganat nagyrészt körbefogta a corticalist, a csontkéregnek kb. kétharmadát pusztította el.



8. ábra.
Az endostealis szegélyen és a lamellák között is osteolyticus lacunák mutatkoznak. Pikroszíriusz festés, 200 x nagyítás (balra)

9. ábra. A kollagénváz rostjai, lemezei kirágottak, sérültek (nyíl) az osteolyticus áréakban. Pikroszíriusz festés, polármikroszkópos felvétel, 200 x nagyítás (jobbra)

képezése Tesla BS 200 típusú scanning elektronmikroszkóppal (SEM) történt.

Eredmények

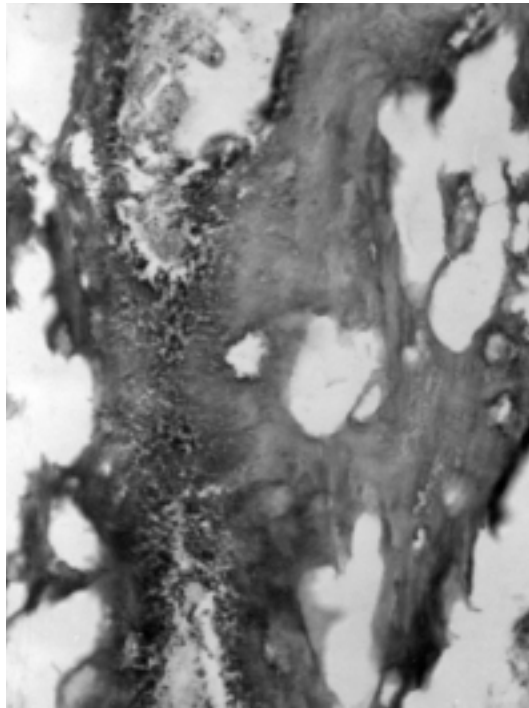
Makroszkópos lelet: A jobb tibia diaphysisének felszínén csaknem körkörös elhelyezkedő, 160 mm hosszúságú, környezetének síkjából 3-5 mm-rel kiemelkedő, irreguláris idegenszövet található (1., 2. ábra). Hasonló küllemű elváltozás látszott a jobb fibula szomszédos részein. Sztereomikroszkópos nagyításban a felszín gyrifikált, szivacszerű, néhol kisebb-nagyobb tüskéket tartalmaz (3-5. ábra). Az elváltozás szerkezete szinte látótérről látótérre változik, a korábbi felszíni

struktúrák távolabbi területeken ismétlődnek. A széli részeken a határ nem éles, itt a felület redős, fakéregszerű.

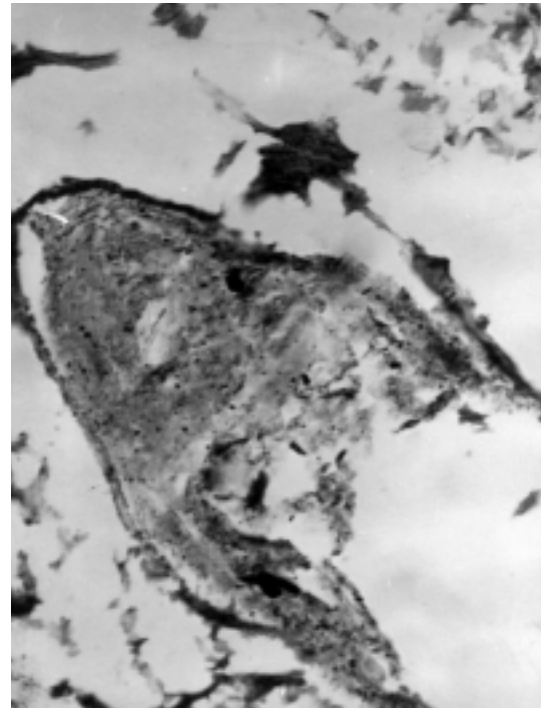
A rtx-képeken a corticalist nagy részeken kibrágó, elpusztító, ám erősen kondenz szerkezetű idegenszövet figyelhető meg, amely a velőüreget is kitölti, a csontot kissé felpuffasztja. A külső felszínen helyenként „napfény”-rajzolat látszik, amit a felületből kiemelkedő meszes spiculumok keltenek (6-7. ábra).

Mikroszkóposan a széli területeken felismerhető a normális csontkéreg és gerendázat maradványa, a corticalis endostealis felszínén irreguláris osteolyticus lacunák figyelhetők meg (8-9. ábra). Hasonló csontoldó góccok látszanak a trabecu-

10. ábra.
Az eredeti szivacsos állomány gerendamaradványain is osteolyticus lacunák találhatóak. HE festés, 200 x nagyítás (balra)



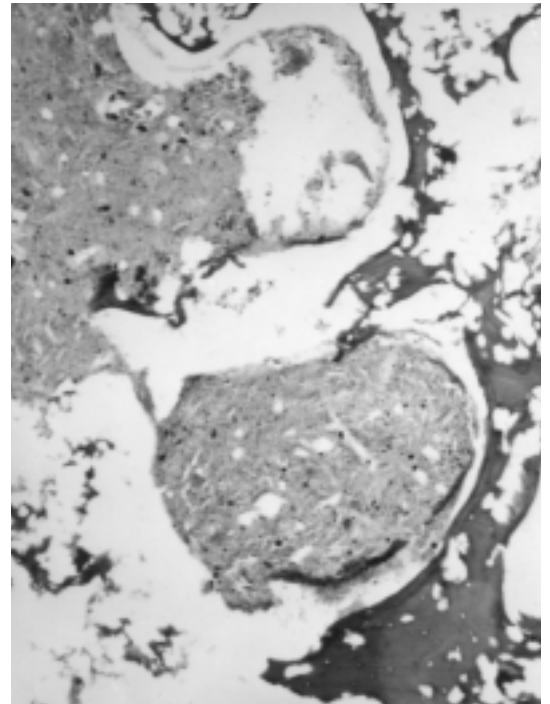
11. ábra.
A tumorszövetben vékony csontlemezzel körülvett osteoid szigetek látszanak. Masson festés, 100 x nagyítás (jobbra)



12. ábra.
Az osteoid állományban csak kollagén-töredékek (nyíl) mutathatók ki. A csont kollagénszerkezete irreguláris. Pikroszíriusz festés, polármikroszkópos felvétel, 200 x nagyítás (balra)



13. ábra.
A tumoros képződmények nekifeksznek a csontgerenda maradványoknak. Pikroszíriusz festés, 100 x nagyítás (jobbra)



laris csontállomány maradványain is (10. ábra). Az újonnan képzett, daganatos csontszövetben – fejlődésének megfelelően – többféle struktúra mutatkozott.

A neoformáció frissebb részein amorf, nem meszes (osteoid-szerű) alapállományt vesz körül vékony csontlemez (11. ábra). A csontlemezben kimutatható a kollagén váz, ám az alapállományban alig tűntethető fel kollagénrost (12. ábra). Többféle az is megfigyelhető, hogy ezek a képződmények kitöltik a szivacsos állomány maradványainak üregeit, nekifekszenek a csontgerendáknak (13. ábra). Más, korábban keletkezett tumor-részekben a tüskék és gerendák fő tömegét már csontszövet képezi, s ezekben az áréakban nem látszott az osteoid-szerű alapállomány (14. ábra).

Immunhisztokémiai vizsgálattal kizárólag I. típusú kollagént lehetett kimutatni. A porcszövetre jellemző II. típusú kollagén sehol sem fordult elő, s természetesen a csont-idegen III. típust sem láttuk.

Pásztázó elektronmikroszkóppal szabálytalanul burjánzó, irreguláris csontképződést találtunk. Az egyes gerendák vastagsága lefutásuk mentén is változik. A rendszertelenül növekedő daganatos csontszövet architektúrája élesen elkülönül a normális szivacsos állománytól (15. ábra). A vastosabb spiculák felületén helyenként apró, gömbszerű képződmények látszottak (16. ábra).

Megbeszélés

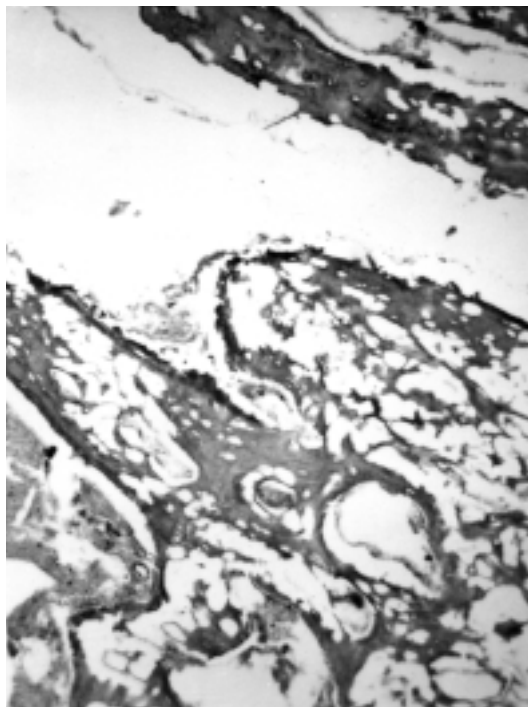
Az őskórtani diagnosztika egyik legnehezebb területe a csonttumorok kórismézése. Egyesek csak a makroszkópos képre hagyatkoznak, esetleg rtfelvételt készítenek, ez azonban rengeteg tévedési lehetőséget rejt magába.

A szövettani és elektronmikroszkópos feldolgozás elengedhetetlen (14), ezek hiányában a di-

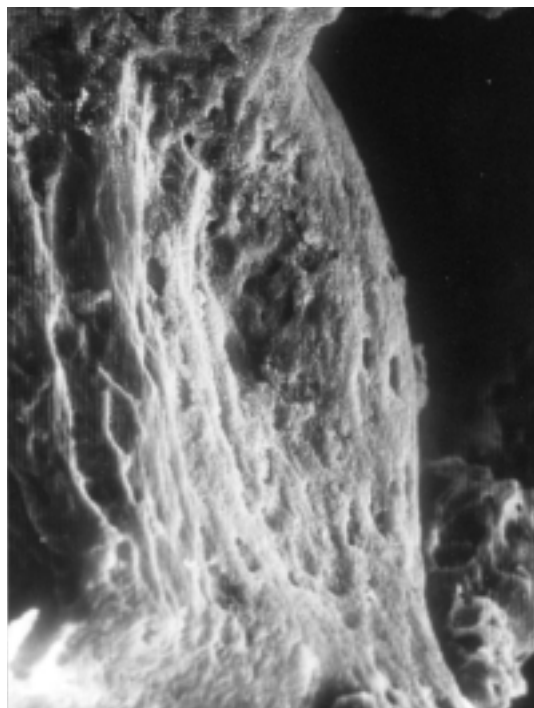
agnózis megbízhatatlan, a régebbi leleteket újra kell értékelni (15, 16).

A juxtacorticalis osteosarcoma a csonthátrtyából indul ki, részben a csontkéreg, részben a lágyrészek felé növekszik. A daganatos osteoblastok közvetlenül termelik az osteoid állományt, a calcificalt csontképződés változó mértékű. A tumor kitölti a velőüreget, a környező izomzatban pedig tömeges extraossealis szövetszaporulatot képez. Bár többnyire az ízületek közeléből, a metaphysisből veszi eredetét, ritkán szokta áttörni az ízületi porcot.

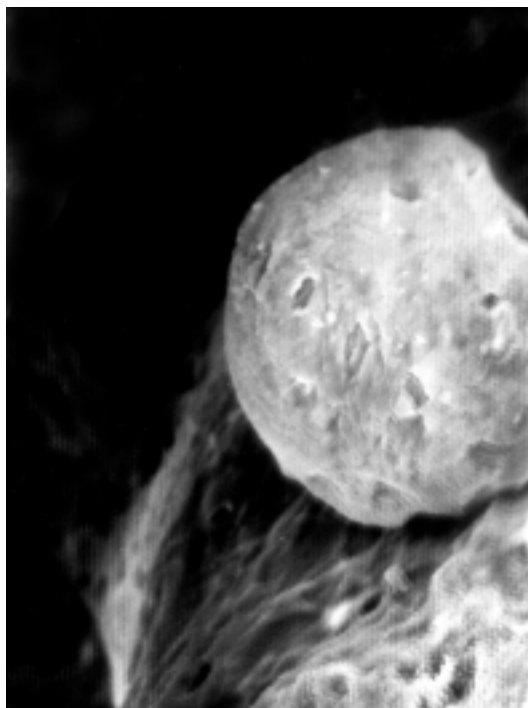
Az osteosarcoma a primer malignus csonttumorok 30%-át képezi, ám ezeknek a daganatoknak mindössze töredéke juxtacorticalis kiindulá-



14. ábra.
A tumorszövet
kalcifikált, csontos
részei. HE festés,
100 x nagyítás



15. ábra.
Daganatos csontge-
rendák, amelyeknek
vastagsága lefutásuk
mentén változó.
Az újonnan képzett
trabeculák és spicu-
lumok rendszertelen
architektúrát mutat-
nak.
SEM, 880 x nagyítás
(balra)



16. ábra.
A vastosabb
spiculumok felületén
apró gömbszerű kép-
ződmények látszanak.
SEM, 400 x nagyítás
(jobbira)

sú. A tumor a fiatal felnőttkor betegsége, de bármely életkorban előfordulhat. Leggyakoribb kiindulási helye a femur, tibia és humerus. Viszonylag lassú növekedésű, későn ad áttéteket, jóval hamarabb vezet patológiás csonttöréshez.

A 20-22 éves férfi daganata a tibia és a fibula adott szegmentumának tekintélyes részét átjárta, az eredeti csont nagy részét elpusztította, ám csontáttéteket a skeleton más helyein nem találtunk (ami természetesen nem zárja ki az esetleges tüdő-, agy-, máj- stb. metastasisok lehetőségét).

A recens osteosarcomák differenciáldiagnózisa nem ütközik nehézségbe. Jóval több gonddal kell megküzdnie a paleopatológusnak. Elkülönítő körismére elsősorban a szintén csonttermelő chondrosarcoma és osteo-chondrosarcoma esetén kerül sor. Bár a juxtacorticalis osteosarcoma rtg-morfológiáját igen jellegzetesnek tartják (1, 12) és anyagunk megfelelt a jól ismert radiológiai képek, mégis szükségesnek tartottuk nemcsak a szövettani és finomszerkezeti elemzést, hanem az alapállomány immunhisztokémiai vizsgálatát is.

A tumorban osteolyticus és osteoplasticus területek egyaránt fellelhetők, a neoformált csontrészekben irreguláris kollagénváz mutatható ki. Sem a tumoros osteoidban, sem a daganat egyéb területein II. típusú kollagének a nyomai sem találhatóak (kizárólag I. típusú kollagént lehetett detektálni), ami kizárja a tumor porceredetét. Az elektronmikroszkópos struktúra szintén ellene szól az esetleges chondrogen eredetnek.

A komplex vizsgálatok alapján bizonyítottnak látjuk, hogy a 14-15. században élt fiatal férfi betegsége a juxtacorticalis (parostealis) csontsarcoma volt. Tudomásunk szerint az első hazai leletet ismertettük.

Támogatta: OTKA T 34717

Irodalom

1. Aufderheide AC, Ragsdale B, Buikstra J, et al. Structure of the radiological "sunburst" pattern as revealed in an ancient osteosarcoma. *J Paleopathol* 9:101-106, 1997
2. Bartucz L. *Palaeopathológia III. A prehistorikus trepanációk és orvostörténeti vonatkozású sírleletek.* Medicina, Budapest, 1966
3. Éry K. Reconstruction of the tenth century population of Sárbogárd on the basis of archeological and anthropological data. *Alba Regia* 8-9:93-147, 1967/68
4. Farkas Gy, Marcsik A. Paläopathologische Fälle in der awarzeitlichen Serie von Backa-Topola, SFR Jugoslawien. *Ethnogr Archeol Ztschr* 20:15-33, 1979
5. Fornaciari G. Renaissance mummies in Italy. *Paleopathol Newsletter* 76:4-5, 1999
6. Gerszten E, Allison MJ. Human soft tissue tumors in paleopathology. *Zagreb Paleopathol Sympos*, 1995, pp 257-260,
7. Gładkowska-Rzeczycka JJ. Osteosarcoma and osteochondroma from Polish medieval cemeteries. *J Paleopathol* 9:47-53, 1997
8. Józsa LG, Pap I. Immunohistochemical analysis of mummy skin. *J Paleopathol* 10:133-139, 1998
9. Marchetti A, Pellegrini S, Bevilacqua G, et al. K-ras mutation in the tumor of Ferrante I. of Aragon King of Naples (1431-1494). *Lancet* 347:1272, 1996
10. Nemeskéri J, Harsányi L. Die Bedeutung paläopathologischer Untersuchungen für die historische Anthropologie. *Homo* 10:203-217, 1959
11. Pap I. A Dabas-(Gyón)-páphegyi XI. századi embertani széria. *Studia Comitatensia* 17:383-407, 1985
12. Ragsdale BD. Morphologic analysis of skeletal lesions: correlation of imaging studies and pathologic findings. *Adv Pathol Lab Med* 6:445-490, 1993
13. Regöly-Mérei Gy. *Palaeopathologia II. Az ősemberi és későbbi emberi maradványok rendszeres kórbonctana.* Medicina, Budapest 1962
14. Schulz M. Paleohistology of bone: A new approach to the study of ancient diseases. *Yearbook of Physical Anthropology* 44:106-147, 2001
15. Strouhal E. Survey and analysis of malignant tumors of past populations in England and Scotland. *J Paleopathol* 10:101-109, 1998
16. Strouhal E, Vyhanek L, Horackova L, et al. Malignant tumors affecting the people from the ossuary at Krtiny (Czech Republic). *J Paleopathol* 8:5-24, 1996
17. Végh A. A középkori ágostonos kolostor felfedezése a Vízi városban. *Magyar Múzeumok* 4:15-17, 1998
18. Zink A, Rohrbach H, Szeimies U, et al. Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 19:(5B) 4273-4277, 1999