

Rustosolusiirreleikkaushoidon pitkäaikaistulokset, ennusteelliset tekijät ja korjauskudoksen biomekaaniset ominaisuudet

Teemu Paatela, Anna Vasara, Heikki Nurmi, Ilkka Kiviranta

HYKS ortopedian ja traumatologian klinikka, KSSHHP Keski-Suomen Keskussairaala, Helsingin yliopisto

We analysed the results of 115 patients with symptomatic cartilage lesion of the knee joint treated with autologous chondrocyte implantation (ACI) between 1997 and 2008 at Central Finland Central Hospital, Jyväskylä, Finland. In this paper we report evaluation of the long-term results and the prognostic factors of the outcome after ACI and the biomechanical properties of the repair tissue.

The mean size of the repair area was 8,8 cm² (SD 6,6cm²). Loss of lesion fill or a re-operation penetrating the subchondral bone was defined as a failure. We estimated the survivorship with Kaplan-Meier analysis. Patients were divided to three subgroups according to lesion aetiology: OCD, trauma, and unknown or other origin.

The overall 5-year survivorship was 83% (95% CI: 74 to 89) and 10-years survivorship 72% (95% CI: 60 to 81). Patients with an OCD lesion had more cartilage repair reoperations (re-ACI and microfractures) than other patients, but no major postoperative osteoarthritis was encountered during follow up in this group. OCD subgroup had inferior survival than the two other subgroups (trauma and unknown or other origin) ($p=0.049$). Lesion size, patient age, or the number of previous surgery had no effect on the survivorship.

For the three subgroups, OCD, trauma, and unknown or other aetiology, survival at 5 years was 71% (50-84), 88% (73-95), 87% (69-95) and at 10 years 55% (32-73), 76% (57-88), 87% (69-95), respectively.

The overall survivorship of ACI in our material was similar as presented before. In contrary to the results presented before, the OCD subgroup in our material needed more reoperations for cartilage repair and had therefore inferior survivorship compared to patients with lesions of other origin. Larger and deeper lesions of the OCD patients compared to material in previous reports could explain the need for more cartilage repair reoperations and therefore the inferior survivorship of ACI repair for OCD lesions. ACI treatment showed durable clinical and biomechanical results and a good survivorship in 5 to 10 years' follow up. ACI should be considered as a potential choice of treatment of large symptomatic cartilage lesions of the knee joint.

Rustosolujen siirtoleikkauksella (autologous chondrocyte implantation, ACI) voidaan hoitaa laajoja nivelrustovaurioita, joiden hoito muilla menetelmillä ei ole mahdollista (1,2). Kirjallisuudessa esitettyjen suositusten mukaan pinta-alaltaan yli 4 cm² vauriot kannattaisi hoitaa rustosolusiirteillä (3). Jos myös ruston alla oleva luu on tuhoutunut, suositellaan menetelmään yhdistämään luusiirre, jos vaurion syvyys ylittää 10 mm.

Yhdysvalloissa ja Ruotsissa on raportoitu 83 prosentilla ACI-potilaista hyvä tai erinomainen hoitotulos 10-vuotisseurannassa (1,4). Korjauskudoksen kehittymisestä yli vuoden seurannassa on tietoa hyvin niukasti. Suomessa hoidettiin ACI-menetelmällä ensimmäiset potilaat vuonna 1997 Keski-Suomen keskussairaalassa. Tässä työssä esitellään Jyväskylässä hoidettujen potilaiden pitkäaikaistulokset.

Aineisto ja menetelmät

Selvitimme vuosina 1997 - 2008 Keski-Suomen keskussairaalassa polven nivelrustovaurion vuoksi ACI-menetelmällä hoidettujen 115 potilaan hoitotulokset.

Kliininen tulos arvioitiin Lysholm-toimintakyky-mittarilla, Tegner-aktiiviteettimittarilla ja Brittbergin potilastyytyväisyysmittarilla.

Hoidon selviytymisennuste laskettiin Kaplan-Meier menetelmällä. Päätetapahtumaksi määriteltiin aiempien julkaisujen tapaan uusintakorjausleikkaus tai seurannassa tyhjäksi todettu korjausalue (1).

Tulosten tarkastelua varten potilaat jaettiin kolmeen ryhmään vaurion etiologian mukaan: osteochondritis dissecans (OCD), trauma ja tuntemattomasta syystä syntyneet vauriot. Lisäksi arvioitiin päätetapahtuman kohdanneiden ja muiden potilaiden välisiä eroja.

Korjauskudosta arvioitiin seurannan aikana tähytysleikkauksessa 51 potilaalla. Tähytysleikkauksenkertomusten ja kuvien perusteella tehtiin jälkikäteen korjauskudosten makroskooppinen luokittelu Oswestry Arthroscopy Scoren (OAS) ja International Cartilage Repair Society'n (ICRS) luokittelun mukaisesti 42 potilaalle. Tähytysleikkauksessa korjauskudoksen ja nivelruston biomekaanisia ominaisuuksia mitattiin erityisellä aineen kimmoisuutta mittaavalla aineen-koestuslaitteella (indentaatiomittaus).

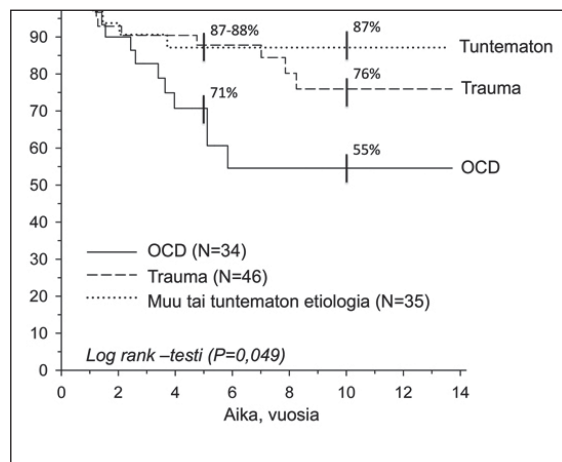
Analyseissa potilastunnisteet ja tutkimuspäivät salattiin tutkijoilta. Lysholm-, Tegner- ja Brittbergkyselytutkimusten tulosten tilastollinen merkitsevyys laskettiin kaksisuuntaisella studentin t-testillä verta-

amalla kunkin seuranta-ajan tulosta lähtötasoon. Hoitotuloksen pysyvyys laskettiin Kaplan-Meier -analyysin avulla ja eri etiologian ryhmien välinen tilastollinen merkitsevyys arvioitiin Log-Rank -testillä.

Tulokset

Seurannan aikana 23 potilaalla todettiin hoidon epäonnistuminen eli määritelmän mukainen päätetapahtuma. Uusintakorjausleikkaus tehtiin 22 potilaalle. Rustosolusiirreleikkaus uusittiin 12 potilaalle. Puutteelliseksi jäänyttä korjauskudosta täydennettiin mikrofrakturoinnilla 7 potilaalla. Seurannan aikana merkittävä nivelrikko kehittyi neljälle potilaalle, joista kolmelle asetettiin tekonivel. Lisäksi yhdellä potilaalla vaurioalue todettiin osittain tyhjäksi, mutta lisätoimenpiteitä ei tarvittu.

Päätetapahtumiin perustuvan Kaplan-Meier analyysin perusteella hoitotuloksen pysyvyys oli koko aineistossa 5 vuoden seurannassa 83% (95% luottamusväli 74-89) ja 10 vuoden seurannassa 72% (60-81). OCD-potilaiden selviytyminen oli muita etiologiaa ryhmiä huonompi 5 ja 10 vuoden seurannassa (kuva 1).



Kuva 1. Hoitotuloksen pysyvyys rustovaurioiden eri etiologisissa ryhmissä Kaplan-Meier -analyysin mukaisesti. Päätetapahtumaksi määriteltiin seurannan aikainen uusintakorjausleikkaus tai tyhjäksi havaittu korjausalue.

OCD-ryhmästä 7 potilaalle uusittiin rustosolusiirreleikkaus ja neljälle tehtiin täydentävä mikrofrakturointi. Yhdellekään OCD-potilaalle ei kehittynyt merkittävää nivelrikkoa. Seurannassa havaitut merkittävät nivelrikkomuutokset todettiin potilailla, joilla vaurion syynä oli trauma tai vaurion syy oli tuntematon.

Taulukko 1: Kliininen tulos mitattuna Lysholmin, Tegnerin ja Brittbergin mittareilla.

		Lähtötaso	0-2 vuotta	*	2-5 vuotta	*	5-15 vuotta
Lysholm	Kipu (0-25)	12,7	20,2	0,001	19,4	0,001	18,9
	Portaiden nousu (0-10)	6,2	8,1	0,000	7,7	0,001	7,8
	Ontuminen (0-5)	3,7	3,9	0,318	3,9	0,574	3,9
	Kävelyn apuvälineet (0-5)	5,0	5,1	0,736	4,9	0,399	5,0
	Kyykistyminen (0-5)	4,0	4,5	0,186	4,7	0,121	4,5
	Polven instabiliteetti (0-25)	20,3	26,2	0,001	22,8	0,080	23,1
	Turvotus (0-10)	6,5	8,3	0,003	7,4	0,056	6,8
	Lihasadrofia (0-15)	3,9	3,9	0,933	3,7	0,928	3,8
Tegner (0-10)		3,5	3,8	0,578	3,8	0,945	3,5
Brittberg (1-4; Huono - Erinomainen)		1,9	2,7	0,000	2,4	0,001	2,4

• Tulosten merkittävyys laskettiin kaksisuuntaisella studentin t-testillä vertaamalla kunkin seuranta-ajan tulosta lähtötasoon.

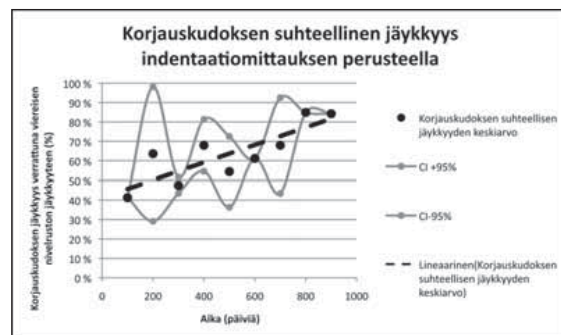
Lysholm-kyselyn perusteella kipu helpotti ja suorittuminen porraskävelyssä parani lähtötasoon verrattuna ja saavutettu tulos säilyi varhaisesta seurannasta 5-15 vuoden seurantaan saakka. Brittberg-kyselyssä havaittiin vastaava voiminnan parantuminen ja tuloksen säilyminen seurannan aikana. Eri etiologian alaryhmistä kliininen tulos parani selvimmän potilailla, joilla oli traumaperäinen rustovaurio.

Uusintakorjausleikkausryhmässä Lysholm-, Brittberg- ja Tegner-kyselyiden tulokset pysyivät pääasiassa leikkausta edeltäneellä tasolla tai paranivat hieman.

Korjauskudoksen laatu oli seurannan viimeisimmän (3v, 2-11v) tähytyksen aikana ICRS-luokituksen mukaan keskimäärin 9,7/12 eli lähes normaali (8-11/12), ja OAS-luokituksen mukaan 7,0/10 (n=42). Seuranta tähytyksen yhteydessä tehtyjen korjauskudoksen indentaatiomittausten mukaan korjauskudoksen biomekaaniset ominaisuudet paranivat ensimmäisen kahden vuoden aikana (kuva 2).

Pohdinta

Tulokset osoittavat, että rustosolusiirreleikkaus tuottaa hyvän ja pitkäaikaisen kivun lievittymisen. Uusintakorjausleikkausten tarve oli pienintä tuntemattomasta syystä aiheutuneiden vaurioiden ja tapaturmasta johtuvien vaurioiden ryhmissä. Muiden kuin OCD-potilaiden hoidon selviytymistulokset olivat vastaavia kuin aiemmin julkaistuissa aineistoissa (1). OCD-



Kuva 2. Nivelvaurioiden korjauskudoksen suhteellinen jäykkyyden seurannan aikana. Korjauskudoksen suhteellinen kimmoisuus laskettiin jakamalla korjauskudoksen jäykkyyssarvo viereisen ruston jäykkyyssarvolla ja ilmoittamalla tulos prosentteina.

ryhmän heikompaa selviytymistä ei ole aiemmin raportoitu. OCD-ryhmän huonommalle tulokselle ei löytynyt varmaa selittävää tekijää. Osasyynä voi olla se, että omassa aineistossamme potilaiden OCD-vauriot olivat laajempia ja syvempiä aiempiin raportteihin verrattuna. Muissa julkaisuissa potilaiden seuranta-aika on myös ollut lyhyempi ja kaikissa tutkimuksissa OCD-ryhmän selviytymistulosta ei ole laskettu tilastollisin menetelmin (4,5).

Tulosten perusteella hoidon ennusteeseen eivät vaikuttaneet esimerkiksi vaurion koko, potilaan ikä, BMI, aika oireiden alusta rustosolusiirreleikkaukseen

tai aiemman kirurgian määrä. Alaryhmäanalyysissä pienet ryhmäkoot rajoittavat kuitenkin pitkälle menevien johtopäätösten tekoa. Hoitoon yhdistetyllä luunsiirteellä ei ollut myöskään merkitsevää vaikutusta tulokseen. Kolmelle potilaalle, joilla leikkaushetkellä oli nivelrikkomuutoksia, jouduttiin seurannan aikana asettamaan tekonivel. Nivelrikon hoidoksi rustosolujen siirtoleikkaus ei siis nykymuotoisena sovellu.

Aineistomme merkittävin ero muihin julkaistuihin raportteihin on hoidettujen vaurioiden suurempi kokonaispinta-ala, joka oli 8,7 cm². Muissa julkaisuissa aineistoissa hoidettujen vaurioiden koko on ollut keskimäärin noin 5 cm². Tuloksemme vahvistavat aiempien raporttien tietoa, ettei vaurion koolla ole vaikutusta hoitotulokseen (4,6).

Kliinisissä tuloksissa todettiin parantumista erityisesti kivun lievittymisenä. Hoitotulos vaikuttaa kestävältä pitkän aikavälin seurannassa, kuten muissa raporteissa on todettu (1,4).

Biomekaanisten tulosten perusteella korjauskudoksen kypsymisaika on pitkä. Kudoksen ominaisuudet kehittyvät jopa kahteen vuoteen saakka leikkauksesta. Potilaiden raskaaksi kokemaan hidasta kuntoutusta ei tämän perusteella kannata merkittävästi nopeuttaa.

Omat tuloksemme tukevat aiempaa käsitystä siitä, että rustosolusiirreleikkaus tarjoaa hyvän mahdollisuuden laajojen nivelrustovaurioiden hoitoon (1,3,4).

Kiitokset

Kiitämme Keski-Suomen Keskussairaalan tutkimushoitaja Saara-Maija Hinkkasta ammattimaisesta aineiston hallinnasta ja avusta analysointityössä.

Kirjallisuus

1. Moseley JB, Jr, Anderson AF, Browne JE, Mandelbaum BR, Micheli LJ, Fu F, et al. Long-term durability of autologous chondrocyte implantation: a multicenter, observational study in US patients. *Am J Sports Med.* 2010 Feb;38(2):238-246.
2. Brittberg M, Lindahl A, Homminga G, Nilsson A, Isaksson O, Peterson L. A critical analysis of cartilage repair. *Acta Orthop Scand.* 1997 Apr;68(2):186-191.
3. Gomoll AH, Farr J, Gillogly SD, Kercher J, Minas T. Surgical management of articular cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Oct 20;92-A(14):2470-2490.
4. Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med.* 2010 Jun;38(6):1117-1124.
5. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 2:17-24.
6. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksson V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007 Oct;89-A(10):2105-2112.