

Il ruolo delle megaprotesi nel trattamento delle gravi perdite di sostanza ossee

Megaprosthesis role in the treatment of severe bone loss

G.M. Calori · M. Colombo · C. Ripamonti ·
E. Malagoli · E. Mazza · P. Fadigati · M. Bucci

Ricevuto: 26 luglio 2013 / Accettato: 15 settembre 2013
© Springer-Verlag Italia 2013

Sommario *Introduzione* Lo sviluppo di nuove megaprotesi per il trattamento di grandi difetti ossei ha offerto importanti opportunità ai chirurghi ortopedici oncologi per la sostituzione di grandi segmenti scheletrici, come le ossa lunghe degli arti superiori e inferiori e le relative articolazioni. La nostra esperienza clinica nel trattamento di pseudoartrosi e grave perdita di tessuto osseo ci ha portato, a volte, a confrontarci con la realtà di alcuni fallimenti chirurgici dopo tentativi infruttuosi di ricostruzione. Di fronte a certe situazioni cliniche o radiologiche drastiche abbiamo voluto applicare i principi della Camera Biologica in associazione con soluzioni di sostituzione megaprotetica. Abbiamo impiantato megaprotesi sia con tecnica a 1 o 2 step (precedentemente trattati con spaziatore antibiotato) a seconda delle condizioni del paziente. Lo scopo di questo studio è quello di valutare retrospettivamente i risultati clinici e radiologici in pazienti sottoposti a megaprotesi di arto inferiore e di registrare le complicanze.

Materiali e metodi In totale, abbiamo trattato 32 pazienti con megaprotesi mono e bi-articolare così suddivisi: femore prossimale, femore distale, tibia prossimale, femore totale. Il *follow-up* medio dei pazienti è di circa 18 mesi (5 anni max, min 3 mesi) con rivalutazioni radiografiche e cliniche seriate con metodi standard (raggi X a 45 giorni, 3–6–12–18–24 mesi) come pure il monitoraggio dei parametri ematici di infiammazione per almeno 2 mesi.

Risultati Nonostante il *follow-up* medio non sia molto lungo, i primi pazienti hanno ormai raggiunto cinque anni di

monitoraggio e in tutti i casi abbiamo avuto incoraggianti risultati clinici con buona articolarietà dei segmenti, senza deficit somato-sensoriali o motori e recupero funzionale accettabile. Durante l'intervento chirurgico e, ancor più, nella pianificazione pre-operatoria, si dovrebbe dare molta attenzione alla valutazione dell'apparato estensore preservandolo e, quando necessario, rinforzandolo con sostituti tendinei.

Discussione Le megaprotesi in fallimenti traumatici e nella revisione protesica possono quindi essere considerate, in casi estremi, opportunamente selezionati, come soluzione a disposizione del chirurgo ortopedico? In chirurgia oncologica l'opportunità di ridonare una funzione, anche se non *ad integrum*, al paziente è certamente un elemento di grande fascino per il chirurgo e un'opportunità per il paziente. Purtroppo, l'alta mortalità associata a queste patologie non ci consente di avere un *follow-up* a lungo termine. Questo crea quindi una mancanza di certezza sulla sopravvivenza di questo tipo di protesi e le complicanze che possono verificarsi a medio e lungo termine. Tuttavia, i pazienti da noi trattati devono essere considerati alla stregua di un paziente oncologico, non a causa della malattia, ma per le limitate opzioni terapeutiche disponibili.

Conclusioni Possiamo considerare le megaprotesi come una preziosa opportunità per ripristinare la funzionalità per i pazienti che sono, loro malgrado, costretti ad affrontare malattie altamente invalidanti.

Parole chiave Pseudoartrosi · Perdite di sostanza ossee · Revisione protesica · Megaprotesi

Abstract *Introduction* The development of new megaprosthesis for the treatment of large bone defects has offered important opportunities to orthopedic oncologic surgeons for the replacement of skeletal segments such as the long bones of the upper and lower limbs and the relative joints.

G.M. Calori (✉) · M. Colombo · C. Ripamonti · E. Malagoli ·
E. Mazza · P. Fadigati · M. Bucci
Direttore dell'UO – Chirurgia Ortopedica Riparativa – G. Pini,
Università degli studi di Milano, Milano, Italia
e-mail: gmc@studiocalori.it

Our experience, treating non union and severe bone loss, has brought us, sometimes, to be confronted with the reality of some failures after unsuccessful attempts to reconstruct. Faced with certain radiological and/or clinical drastic situations we wanted to apply the principles of Biological Chamber and oncologic surgery with megaprosthesis replacement solutions. We implanted megaprosthesis with either 1 step or 2 steps (previous antibiotated spacer) technique depending on the septic patient conditions. The aim of this study is to retrospectively evaluate both clinical and radiological outcomes in patients underwent to a lower limb megaprosthesis implant and to record complications.

Materials and methods In total, we treated 32 patients with megaprosthesis mono-and bi-articular subdivided as follows: proximal femur, distal femur, proximal tibia and total femur. The mean follow-up of patients is about 18 months (5 years max, min 3 months) with clinical and serial radiographic revaluations with standard methods (X-ray in 45 days, 3–6–12–18–24 months) as well as monitoring of blood parameters of inflammation for at least 2 months.

Results Despite the follow up average is not so long, the first patients have now reached five years of monitoring and in all cases we have had encouraging clinical results with good articulation of the segments, no somato-sensory or motorial deficit and acceptable functional recovery. During surgery and, even more, in the pre-operative planning much attention should be given to the evaluation of the extensor apparatus preserving it and, when necessary, reinforcing it with tendon substitutes.

Discussion Could megaprosthesis in traumatic and prosthetic failures therefore be considered, in extreme cases appropriately selected, as a solution available to the orthopedic surgeon? In oncological surgery the opportunity to regive a function, although not ad integrum, to the patient is certainly an element of great fascination for the surgeon and an opportunity for the patient. Unfortunately, the high mortality associated with this disease does not allow us to have long-term follow-up. This then creates a lack of certainty about the survival of this type of prosthesis and the medium and long-term complications that may occur. Nevertheless, the patients treated by us should be considered as a oncologic patient, not because of the disease but for the limited therapeutic options available.

Conclusions We can consider megaprosthesis as a valuable opportunity to restore functionality to patients who have, despite themselves, to deal with highly disabling diseases.

Keywords Non union · Bone defects · Prosthesis revision · Megaprosthesis

Introduzione

Le perdite ossee massicce dell'arto inferiore sono un problema complesso, ancora più grave in quei pazienti già sottopo-

sti a un gran numero di procedure chirurgiche. Esse possono essere riscontrate in pazienti che hanno avuto traumi gravi con più tentativi di osteosintesi falliti con una pseudoartrosi [1] o con una precedente sostituzione protesica di un'articolazione vicina, nelle revisioni multiple di protesi con o senza infezioni o in grande resezione di tumori. Esistono varie strategie ricostruttive possibili per trattare i difetti ossei come il trapianto autologo [2], il trapianto allogenico, le biotecnologie [3, 4] in mono o politerapia [5, 6], la protesizzazione standard e, in ultimo ma non meno importante, l'utilizzo di megaprotesi.

Lo sviluppo di megaprotesi nei gravi difetti ossei segmentali è avvenuto grazie all'applicazione biomedica dell'industria metallurgica nel campo dell'oncologia chirurgica. Lo sviluppo di nuove protesi per grandi resezioni ha offerto importanti opportunità per i chirurghi ortopedici oncologici per la sostituzione dei segmenti scheletrici, come ossa lunghe degli arti superiori e inferiori e le sue articolazioni vicine.

La nostra esperienza [7–11] nel trattamento delle pseudoartrosi (PSA) e gravi perdite di sostanza ossea ci ha portato, a volte, a confrontarci con la realtà di alcuni fallimenti, dopo infruttuosi tentativi di ricostruire l'osso, anche con l'uso di tecnologie avanzate come le biotecnologie in mono o politerapia. Tuttavia, pur considerando ancora l'innesto di osso autologo (ABG) il gold standard per il trattamento di un difetto osseo e pur applicando altre strategie ricostruttive ben più complesse [12], dobbiamo confrontarci con i limiti di utilizzo di alcune di queste opzioni a causa di infezioni, PSA recalcitranti, presenza di grandi deformità ossea e/o vicinanza di artroprotesi.

Nel 2008, abbiamo sviluppato un sistema di classificazione che permette di valutare i fattori di rischio che interessano il paziente, l'osso e i restanti tessuti, che può essere utilizzato per ricavare la prognosi e per fornire indicazioni di trattamento chirurgico.

Questo sistema è chiamato *Non Union Scoring System* (NUSS) [13, 14]. Il NUSS impiega un punteggio compreso tra 0 e 100 per consentire ai chirurghi di individuare quattro gruppi e, in caso di difetti ossei critici, di valutare le opzioni di trattamento per la conservazione delle ossa e il ripristino della funzione biomeccanica:

- gruppo 1 (punteggio <25): terapia con onde d'urto (Ou), osteosintesi più stabile e così via
- gruppo 2 (punteggio 26–50): fissatore esterno, osteosintesi più stabile, ABG, fattori di crescita, cellule osteogeniche, innesti in monoterapia e così via
- gruppo 3 (punteggio 51–75): innesto microvascolare, ABG, fattori di crescita [15–17], cellule osteogeniche, innesti (usati anche in politerapia), camera biologica e così via
- gruppo 4 (punteggio 76–100): artrodesi, amputazione, protesi, megaprotesi.

Nel caso di pazienti con un punteggio NUSS di 76–100, la gravità delle lesioni e delle condizioni cliniche, di solito, fa sì che le opzioni chirurgiche di artrodesi e di amputazione vengano attuate. I pazienti in questo gruppo NUSS rappresentano una grande sfida per il chirurgo, ma affrontano una qualità della vita fortemente limitata: spesso il paziente non può più lavorare, può avere problemi psicologici e sociali, e presenta una mobilità fortemente limitata. Inoltre, a seguito di numerosi interventi, i costi a carico del sistema sanitario e le risorse, tra cui personale medico e infermieristico, il tempo di riabilitazione e lungo degenza, sono considerevoli. Oltretutto, molti di questi pazienti sono relativamente giovani e quindi hanno grandi aspettative, non solo in termini di cure mediche e chirurgiche, ma anche di risultato finale. I costi diretti e indiretti [18] per loro e per la società sono particolarmente elevati, considerando anche future revisioni chirurgiche.

Di fronte a queste situazioni drastiche radiologiche e/o cliniche e a pazienti che non hanno intenzione di prendere in considerazione l'amputazione come una soluzione del loro problema, abbiamo deciso di applicare i principi della chirurgia oncologica, cercando di porre rimedio ai loro casi "estremi" con soluzioni di sostituzione protesica [19–28].

Abbiamo impiantato megaprotesi sia con tecnica a 1 che a 2 *step* in accordo all'entità clinica, settica e radiografica, con cui ci stavamo confrontando. Le megaprotesi non sono così tecnicamente impegnative da impiantare, sebbene non ci sentiamo certo di consigliarle a chirurghi inesperti o principianti; esse consentono un programma di riabilitazione più corto (rispetto ad altre strategie ricostruttive), permettono una chirurgia di bonifica a 2 stadi ed evitano la possibilità di trasmissione di malattie. Tuttavia dobbiamo ricordare che dislocazioni, instabilità, rotture e fallimenti protesici sono problematiche già incontrate con l'uso di questi dispositivi.

Materiali e metodi

Lo scopo di questo studio è quello di valutare retrospettivamente i risultati clinici e radiologici in pazienti sottoposti a un intervento di megaprotesi dell'arto inferiore e valutare le complicanze.

Tra Gennaio 2008 e Aprile 2013 abbiamo trattato 32 pazienti con ampie resezioni di protesi mono e bi-articolari così suddivisi: 11 femore prossimale, 13 femore distale, 2 tibia prossimale e 6 femore totale. Le ricostruzioni chirurgiche sono state eseguite da un unico chirurgo e dalla medesima équipe durante questo periodo. Il *follow-up* medio dei pazienti è circa 18 mesi (massimo 5 anni, minimo 3 mesi) con rivalutazioni radiografiche e cliniche seriate con metodiche standard (RX a 45 giorni, 3–6–12–18–24 mesi), così come il monitoraggio dei parametri ematici di infiammazione per almeno 2 mesi.

L'età media dei pazienti era di 64 anni (da 33 a 89), di questi 32 pazienti, 24 erano femmine e 8 erano maschi.

Tecniche chirurgiche e procedure perioperatorie

Per tutti i pazienti abbiamo utilizzato lo stesso protocollo di profilassi con teicoplanina 800 mg endovenosa 3 ore pre-operatoria e cefazolina 2 g pre-operatoria (90–60 minuti prima), salvo i casi in cui possedevamo una coltura batterica positiva per una precedente infezione da altro tipo di microorganismo.

Abbiamo impiantato megaprotesi sia con tecnica in un'unica fase che in due fasi secondo il grado di entità clinica, settica e radiografica, utilizzando la tecnica a due stadi nei casi in cui si necessitava di un migliore controllo delle infezioni con una toilette completa. In entrambe le procedure a uno o due *step* abbiamo eseguito una resezione completa dell'osso, che mostra di solito una scarsa qualità e grandi deformità associate, una resezione del tessuto di granulazione e reazioni fibrotiche che solitamente circondano i siti di pseudoartrosi, la rimozione di tutti i corpi estranei comprese protesi, dispositivi metallici e cemento osseo. Abbiamo eseguito una procedura in due fasi in quei casi in cui avevamo evidenza di una pregressa sepsi o in cui sospettavamo un'infezione correlata a elementi clinici e di laboratorio (come PCR e tutti gli altri indici infiammatori elevati), o in quei casi di dubbia valutazione scintigrafica.

In queste procedure, dopo resezione e toilette, abbiamo impiantato uno spaziatore cementato antibiotato *custom made* che ci permette di controllare le infezioni, aiutando anche a creare una membrana, secondo i principi della Camera Biologica: un ambiente vitale, asettico e sicuro in cui impiantare la protesi con un più alto livello di sicurezza per il paziente e una maggiore durata dell'impianto.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti utilizzando un approccio laterale per il femore prossimale e, dove necessario, continuando in un approccio *sub vastos* fino ad arrivare, distalmente al ginocchio in sede laterale, alla apofisi anteriore, preservando, ove possibile, l'apparato estensore rinforzandolo, dove necessario, con un dispositivo tendineo sintetico personalizzato. Per la tibia prossimale, come solitamente nella protesizzazione totale di ginocchio, abbiamo eseguito un approccio anteriore diretto. Abbiamo impiantato, su pazienti settici precedentemente selezionati protesi rivestita con argento (PorAg™ LINK) in grado di ridurre le entità delle infezioni [29].

Tutti i pazienti sono stati mobilizzati in seconda giornata post-operatoria e poi hanno iniziato il percorso riabilitativo in cui a due mesi viene concesso il carico parziale mentre quello completo, di norma, non viene concesso prima dei tre mesi e comunque dopo un'attenta valutazione radiografica. Durante questo periodo postoperatorio, sono stati eseguiti: fisioterapia per rinforzo muscolare, una corretta mobilizzazione attiva e passiva per migliorare il *range* di movimento

Fig. 1 Immagini Rx *in alto* a sinistra, Telerx a destra e Tc *in basso* di una paziente (46 anni di età) affetta da grave pseudoartrosi post-traumatica del femore distale sinistro con perdita di sostanza ossea e pregressa complicanza settica



Fig. 2 *In alto*: immagini intraoperatorie che mostrano la resezione *en bloc* del tessuto pseudoartrosico del femore distale e impianto di spaziatore in cemento antibiotato. *In basso*: immagini Rx post operatorie che mostrano il corretto posizionamento dello spaziatore



dell'articolazione interessata (anca, ginocchio o entrambe). In quei pazienti che hanno subito la ricostruzione dell'apparato estensore con dispositivo tendineo, abbiamo previsto un'ortesi articolata (ginocchio) bloccata in estensione tra 0 e 30° di flessione per non meno di 45 giorni e poi un graduale recupero del ROM.

Risultati

Nonostante il *follow-up* medio non sia molto lungo, i primi pazienti hanno ormai raggiunto cinque anni di monitoraggio. In tutti i casi abbiamo avuto incoraggianti risultati clinici con buona articolazione dei segmenti, senza deficit somato-sensoriali o motori e recupero funzionale accettabile.

Fig. 3 Immagini intraoperatorie che mostrano la rimozione dello spaziatore e l’impianto della protesi da grandi resezioni del femore distale

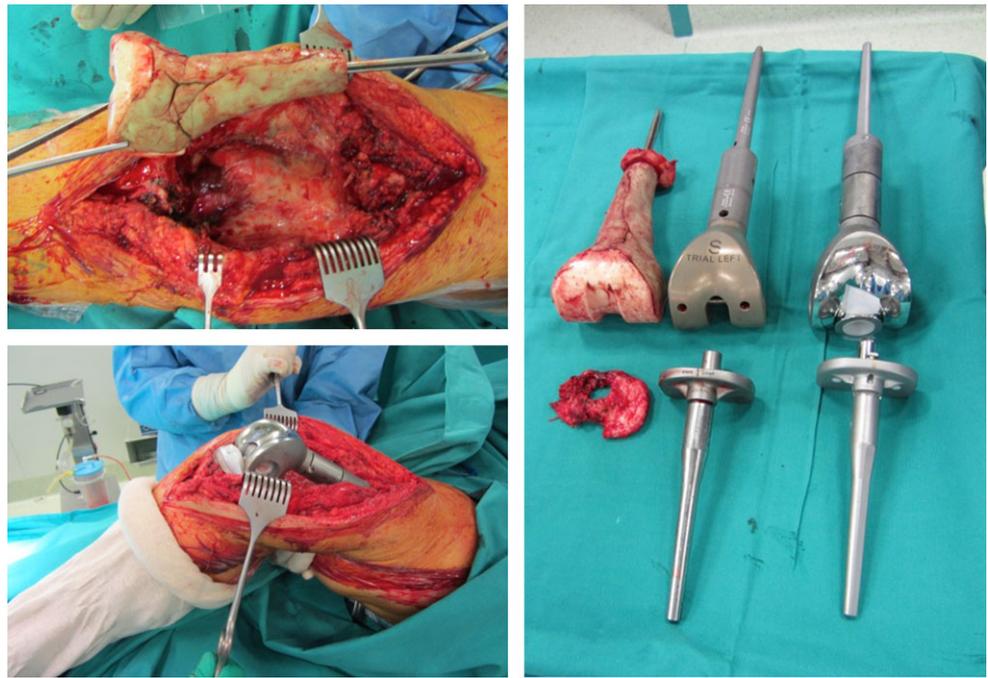


Fig. 4 Controllo Rx a 6 mesi dall’intervento chirurgico



le. In letteratura è riportata una percentuale tra 81,5 e il 92% di sopravvivenza dell’arto operato a 10 anni nei pazienti oncologici. Abbiamo, però, avuto solo 1 caso di lussazione di endoprotesi in megaprotesi di femore prossimale in una giovane paziente con un acetabolo sfuggente e successivamente convertita in artroprotesi con buona stabilità e mobilità. Un’altra complicanza incontrata è stata una frattura periprotetica di femore prossimale in una paziente in settima giornata post-operatoria a causa di una caduta accidentale della stessa durante la riabilitazione di una megaprotesi di femore distale. Sfortunatamente per questa paziente è stata necessaria un’altra operazione per ripristinare la funzione. Abbiamo dovuto convertire il femore distale megaprotesi in un femore totale perché aveva un osso di scarsa qualità, a causa della

frattura complessa e del grado di artrosi che già presentava (Figg. 1, 2, 3, 4, Tab. 1).

Discussione

Il trattamento delle pseudoartrosi è sempre una sfida difficile per il chirurgo. I pazienti con un punteggio NUSS di 51 o superiore sono di solito trattati con ABG, ma in alcuni casi, possono avere complicazioni quali dolore o sepsi al sito di prelievo. Tecniche di rigenerazione dei tessuti che utilizzino fattori di crescita ossei, cellule mesenchimali multipotenti e scaffolds sono opportunità a disposizione degli operatori. Un’alternativa interessante è l’uso di megaprotesi, i cui

Tabella 1 Pazienti dello studio—S: sesso; Ag: protesi rivestita di argento; PSA: pseudoartrosi; Rev. PTA: revisione protesi totale anca; REV. PTG: revisione protesi totale ginocchio; Fx: frattura; FD: femore distale; FP: femore prossimale; TP: tibia prossimale; FT: femore totale

N°	Pazienti	S	Età	Interventi precedenti	Eziologia	Sepsi	Metria PRE-op	Metria POST-op	Sostituti tendinei	Ag	Tipo	Complicazioni
1	G.F.	F	44	3	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	FD	N
2	G.M.F.	F	66	5	Rev. PTA	S	> 2 cm	0 cm	N	S	FP	N
3	B.G.M.	F	42	3	PSA	N	< 3 cm	0 cm	S	N	FD	N
4	E.A.	F	68	1	PSA	S	< 1 cm	0 cm	N	N	FD/FT	Fx post-op
5	B.M.	F	72	2	Rev. PTA	N	< 2 cm	0 cm	N	N	FP	N
6	M.T.	M	64	1	PSA	S	0 cm	0 cm	N	S	TP	N
7	B.P.	F	65	5	Rev. PTA	N	< 3 cm	< 1 cm	S	N	FT	N
8	B.M.T.	F	84	0	Frattura	N	< 1 cm	0 cm	N	N	FP	N
9	P.F.	M	42	11	PSA	S	< 8 cm	< 4 cm	S	S	FT	N
10	Z.L.	F	33	3	PSA + Fx	N	< 2 cm	0 cm	S	N	FD	N
11	P.A.	F	42	4	PSA	N	< 1 cm	0 cm	N	N	FP	Lussazione
12	C.A.	F	87	4	PSA	N	< 1 cm	< 1 cm	N	N	FP	N
13	M.A.	M	51	3	PSA	S	< 5 cm	< 1 cm	N	N	FP	N
14	U.G.F.	F	81	0	Fx	N	< 1 cm	0 cm	N	N	FD	N
15	S.L.	F	76	3	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	FD	N
16	C.A.	F	70	7	PSA	N	< 5 cm	< 2 cm	N	N	FD	N
17	V.A.	F	65	1	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	FP	N
18	B.V.	F	89	0	Fx	N	< 8 cm	< 4 cm	N	N	FT	N
19	B.M.	M	39	2	PSA	S	< 2 cm	0 cm	N	N	FD	N
20	D.M.	F	43	3	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	FD	N
21	L.E.	F	82	1	Rev. PTG	S	0 cm	0 cm	S	N	FD	N
22	L.A.	F	72	2	Rev. PTA	S	< 4 cm	< 1 cm	N	S	FP	N
23	C.M.	F	71	2	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	TP	N
24	G.C.	M	68	4	PSA	N	< 4 cm	< 2 cm	N	N	FT	N
25	E.M.	F	76	6	PSA	N	< 1 cm	0 cm	N	N	FP	N
26	M.E.	F	70	0	Fx	N	0 cm	0 cm	N	N	FD	N
27	B.M.S.	M	65	3	PSA	S	0 cm	0 cm	N	N	FT	N
28	P.F.	F	78	1	PSA	N	0 cm	0 cm	N	N	FD	N
29	C.R.	F	49	2	Rev. PTG	S	0 cm	0 cm	S	S	FD	N
30	A.M.	F	63	2	Rev. PTA	S	< 1 cm	0 cm	N	N	FP	N
31	C.A.A.	M	72	8	PSA	S	0 cm	0 cm	N	S	FD	N
32	L.M.B.	M	70	4	PSA	N	< 2 cm	0 cm	N	N	FP	N

vantaggi sono: una migliorata *compliance* del paziente, un minor costo globale del paziente, ridotti tempi di guarigione e migliorata velocità di ripresa funzionale.

Dobbiano però porre grande attenzione sia durante l'intervento chirurgico sia, ancor più, nella pianificazione pre-operatoria con un'attenta valutazione dell'apparato estensore, preservandolo e, se necessario, rinforzandolo con sostituti tendinei opportuni.

Dobbiamo anche focalizzare la nostra attenzione sulla ricostruzione anatomica della muscolatura glutea ed extrarotatoria dell'anca nonché degli ileopsoas che, ove possibile, devono essere conservati con la loro inserzione ossea. D'altra parte, utilizzando questi dispositivi per la ricostruzione

dell'arto possiamo avere una migliore gestione della lunghezza dello stesso, invece le tradizionali tecniche di ricostruzione possono presentare maggiori difficoltà in tal senso. Questo tipo di protesi permette anche di controllare e gestire, meglio di altre soluzioni, vizi torsionali che possono affliggere l'osso lungo dopo un gran numero di trattamenti falliti precedentemente.

Nonostante possa essere considerata una soluzione drastica, questo tipo di trattamento permette al chirurgo di trovare la migliore correzione delle deformità degli arti inferiori, tenendo in considerazione le aspettative e le caratteristiche del paziente, restituendo la migliore funzionalità degli arti.

Conclusioni

In caso di difetti ossei critici, dobbiamo prendere in considerazione le condizioni di vita del paziente e del suo livello di aspettativa. Il sistema NUSS risulta adatto per valutare criticamente lo stato di conservazione dell'osso e fornisce indicazioni sull'appropriata strategia per il miglior ripristino della funzionalità biomeccanica. Le megaprotesi nelle gravi perdite di sostanza ossea possono quindi essere considerate, in casi estremi, opportunamente selezionati, come una soluzione disponibile per il chirurgo ortopedico, o devono ancora essere viste come una chimera? In chirurgia oncologica il ripristino della funzionalità, anche se non *ad integrum*, è per il paziente una grande opportunità e certamente un elemento di grande fascino per il chirurgo. Purtroppo, l'alta mortalità associata a queste malattie non ci permette di avere un *follow-up* a lungo termine dei pazienti con grandi resezioni protesiche [30, 31]. Questo crea quindi una mancanza di certezza circa la sopravvivenza di questo tipo di protesi e le relative complicanze a medio e lungo termine che possono verificarsi. Tuttavia, i pazienti con gravi deformità post-traumatiche e/o significativa perdita di sostanza ossea con tutte le complicanze settiche precedenti, dovrebbero essere considerati alla stregua di un paziente oncologico, non a causa della malattia, ma per le limitate opzioni terapeutiche disponibili. È per questo motivo che, oggi, dobbiamo considerare le megaprotesi non come un'illusione, ma, piuttosto, come una preziosa opportunità per ripristinare la funzionalità per i pazienti che devono, loro malgrado, affrontare malattie altamente invalidanti. Questi pazienti devono essere trattati in un centro specializzato, dove sono state testate tutte le tecnologie sottoposte a un continuo miglioramento.

Conflitto di interessi Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare. Nessun sostegno finanziario è stato ricevuto dagli autori per la preparazione di questo manoscritto.

Bibliografia

1. Ring D, Barrick WF, Jupiter J (1997) Recalcitrant non-union. *Clin Orthop* 340:181–189
2. Blokhuis T, Calori GM, Schmidmaier G (2013) Autograft versus BMP's for the treatment of non-unions: what is the evidence? *Inj J Care Inj* 44 S1:S40–42
3. Calori GM, Giannoudis PV (2011) Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber. *Injury* 42(11):1191–1193
4. Calori GM, Mazza E, Colombo M et al (2011) Treatment of long bone non unions with polytherapy: indications and clinical results. *Injury* 42(6):587–590
5. Calori GM, Colombo M, Ripamonti C et al (2011) Polytherapy in bone regeneration: clinical applications and preliminary considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(1 S2):85–89
6. Calori GM, Bucci M, Fadigati P et al (2012) Pseudoartrosi e perdite di sostanza juxta-articolari. *Aggiorn Club Ital Osteosint* 18:71–76
7. Calori GM, Tagliabue L, Gala L et al (2008) Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomized clinical study on 120 patients. *Injury* 39(12):1391–1402
8. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R et al (2008) Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury* 39(S2):S83–S90
9. Kanakaris NK, Lasanianos N, Calori GM (2009) Application of bone morphogenetic proteins to femoral non-unions: a 4-year multicenter experience. *Injury* 40(S3):S54–S60
10. Calori GM, Tagliabue L, Colombo M et al (2010) Pseudoartrosi e perdite di sostanza. *GIOT* 36:183–189
11. Calori GM, Mazza E, Tagliabue L et al (2011) Applicazioni biotecnologiche nel campo delle problematiche del tessuto osseo. *J Sports Traumatol* 27:3–4
12. Calori GM, Mazza E, Colombo M, Ripamonti C (2011) The use of bone graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury* 42:S56–63
13. Calori GM, Albisetti W, Agus A et al (2007) Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* 38(S2):S11–18
14. Calori GM, Phillips M, Jeetle S et al (2008) Classification of non-union: need for a new scoring system? *Injury* 39(S2):S59–63
15. Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS et al (2008) Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Inj Int J Care Inj* 39(S2):S45–57
16. Kanakaris NK, Mallina R, Calori GM et al (2009) Use of bone morphogenetic proteins in arthrodesis: clinical results. *Inj Int J Care Inj* 40(S3):S62–S66
17. Calori GM, Colombo M, Ripamonti C et al (2012) Il ruolo dei fattori di crescita nelle lesioni ossee e cartilaginee: up to date. *Minerva Ortop Traumatol* 63(S1–4):11–16
18. Calori GM, Capanna R, Colombo M et al (2013) Cost-effectiveness of tibial non unions treatment: a comparison between rhBMP-7 and autologous bone graft in Italy. *Injury*. doi:10.1016/j.injury.2013.08.012 [Epub ahead of print]
19. Vaisbya R, Pal Singh A, Hasija R, Pal Singh A (2011) Treatment of resistant nonunion of supracondylar fractures femur by megaprosthesis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19:1137–1140
20. Davila J, Malkani A, Pauso JM (2001) Supracondylar distal femoral nonunions treated with megaprosthesis in elderly patients: a report of 2 cases. *J Orthop Trauma* 15:574–578
21. Fujii R, Ueda T, Tamai N, Myoui A, Yoshikawa H (2006) Salvage surgery for persistent femoral non-union after total knee arthroplasty using a megaprosthesis. *J Orthop Sci* 11:401–404
22. Haidukewych GJ, Springer BD, Jacofsky DJ, Berry DJ (2005) Total knee arthroplasty for salvage of failed internal fixation or nonunion of the distal femur. *J Arthroplast* 20:344–349
23. Bertani A, Helix M, Louis ML et al (2009) Total hip arthroplasty in severe segmental femoral bone loss situations: use of a reconstruction modular stem design (JVC-IX). *Orthop Traumatol Surg Res* 95:491–497
24. Parvizi J, Sim FH (2004) Proximal femoral replacements with megaprotheses. *Clin Orthop* 420:169–175
25. Freedman EL, Hak DJ, Johnson EE et al (1995) Total knee arthroplasty including a modular distal femoral component in elderly patients with acute fracture or non-union. *J Orthop Trauma* 9:231–237
26. Kress K, Scudert GR, Windsor RE et al (1993) Treatment of non-union about the knee utilizing custom total knee arthroplasty with pressfit intramedullary stems. *J Arthroplast* 8:49–55
27. Höll S, Schlomberg A et al (2012) Distal femur and proximal tibia replacement with megaprosthesis in revision knee arthroplasty: a limb salvage procedure. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:2513–2518
28. Berend KL, Lombardi AV Jr (2009) Distal femoral replacement in nontumor cases with severe bone loss and instability. *Clin Orthop Relat Res* 467:485–492

29. Harde J, Von Eiff C, Streitberger A et al (2010) Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 101:389–395
30. Ahlmann ER, Menendez LR, Kermani C, Gotha H (2006) Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. *J Bone Jt Surg Br* 88:790–795
31. Haentjens P, De Boeck H, Opdecam P (1996) Proximal femoral replacement prosthesis for salvage of failed hip arthroplasty: complications in 2–11 year follow up study in 19 elderly patients. *Acta Orthop Scand* 67:37–42