

# 肢体恶性骨肿瘤保肢治疗的方法及原则

郭卫

(北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心, 北京 100044 E-mail: bonetumor@163.com)

关键词 骨肿瘤; 四肢; 肿瘤治疗方案

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.12.001

## Treatment principle and methods of limbs salvage for the treatment of malignant bone neoplasms in extremities

GUO-Wei. Treatment Centre of Bone and Soft Tissue Neoplasms, People's Hospital Affiliated to Beijing University, Beijing 100044, China

KEYWORDS Bone neoplasms; Extremities; Antineoplastic protocols

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(12): 973-976 www.zggszz.com



恶性骨肿瘤的治疗已进入一个比较成熟的阶段, 新辅助化疗及广泛性切除的理念已得到广泛推广, 保肢手术已成为治疗肢体恶性骨肿瘤的经典方法。新辅助化疗能早期消灭微小转移灶并缩小原发肿瘤, 有利于随后的保肢治疗, 还可能通过评估肿瘤对化疗的反应, 提供体内化疗敏感性试验的信息。

恶性骨肿瘤的治疗目标是不但要提高患者的生存率, 而且要保存良好的肢体功能。保肢手术的第一个目的是避免局部复发, 第二个目的是尽可能多地保留功能。近 20 年来国内骨肿瘤的治疗已经取得了很大的进步, 新辅助化疗的概念、广泛性切除的原则和方法已在国内得到广泛推广, 恶性骨肿瘤的生存率有了显著提高。

由于化疗可以缩小肿瘤的外科边界, 因而可在此基础上实施广泛切除, 即最佳边界切除, 这样既保留了一个有功能的肢体, 又可达到局部根治的目的。保肢手术最基础的要求是肿瘤大块切除, 原则上是在肿瘤所有方向上都保留一层正常组织。治疗的关键在于选择适当的手术边界。复发率决定于手术的边界而不决定于局部切除或者截肢。

## 1 化疗

近 20 年来, 恶性骨肿瘤的治疗取得了很大进步, 在很大程度上, 这是由于化疗的开展及逐渐完善, 特别是新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy)的应用。以骨肉瘤、尤文肉瘤为代表的恶性骨肿瘤, 在开展化疗之前其主要治疗是截肢或局部广泛切除

和足量的放疗, 这些治疗常导致患者的终身残疾, 且局部复发率很高。直到在治疗中增加了辅助化疗, 其预后才有了实质性的提高。

辅助化疗一般是指在手术控制局部肿瘤后应用抗肿瘤药物治疗可能转移至肺、骨骼、淋巴结和其他部位的微小病灶。大量的临床实践已证明骨肉瘤、尤文肉瘤对辅助化疗非常有效, 5 年存活率有了显著提高<sup>[1]</sup>。20 世纪 70 年代另一重大化疗进展是术前化疗的出现, 随后称之为新辅助化疗。从此化疗不再是单纯为了提高患者的生存率, 减少局部复发和转移率, 同时也是为了提高保肢率。Rosen 等<sup>[2-3]</sup>指出, 新辅助化疗并非“术前化疗+手术+术后化疗”的简单模式。它包含经术前化疗后对患者及肿瘤的全面评估: 要注意疼痛的减轻, 肿块的缩小程度, 以及影像学上病灶边界是否变得清晰, 骨硬化是否增多, 肿瘤的新生血管是否减少。术前化疗后对手术切除标本进行病理分级, 化疗后肿瘤细胞坏死率大于 90% 的患者, 5 年生存率可达 80%~90%, 而坏死率小于 90% 者则低于 60%<sup>[4-5]</sup>。因此, 如出现后一种情况应调整术后化疗方案。自 20 世纪 90 年代初以来新辅助化疗已成为骨肉瘤的标准治疗方案。新辅助化疗能早期对微小转移灶进行治疗, 对原发肿瘤也有作用, 有利于随后的保肢治疗, 还可能通过评估肿瘤对化疗的反应, 提供体内化疗敏感性试验信息<sup>[6]</sup>。

## 2 肌肉骨骼肿瘤外科分期 (Enneking)

近年由于化疗、放疗、放射线定位以及重建外科的发展, 改变了对治疗恶性骨肌肉肿瘤以截肢为主的方法, 促成了挽救肢体的可能和发展。如何在相同的医学参数下选择手术, 同时比较它们的结果, 需要一个外科分期系统以提高危险程度的评估, 促进交换信息和协作。这一系统是 Enneking<sup>[7]</sup>于 1980 年

正式发表,基于分级(grade, G),肿瘤(tumor, T)和转移(metastasis, M)。分级可分为低级(G1)和高级(G2);肿瘤分为间隙内(T1)和间隙外(T2),间隙内肿瘤位于骨组织内。

分期系统包括:外科等级(G),局部范围(T)和有无局部的或远隔的转移(M)。外科等级反映生物学行为及侵袭性程度,它表明增长着的囊外扩伸的危险性,卫星灶形成,区域性转移和远隔转移。这些危险性反映在手术后的局部复发和转移。外科等级决定于组织学的形态,放射线的表现和临床的病程以及生化的检验和定量的镜检。按这些数据,病变可分成G0良性,G1低度恶性,G2高度恶性。从组织学和放射学来看,良性病变是分化好的,没有细胞异形性,没有分裂相,位于囊内,周围没有反应,增长中有钝性的压力,很少破坏自然屏障。虽然一些侵袭性稍大的病变,可穿透包囊并侵入囊外的组织,但是没有卫星灶和区域性跳跃转移或远隔血源或淋巴转移。病程自然退化愈合,或增长导致局部的破坏。

外科分期是为了更好地选择手术方式,过去只把手术分为局部切除与截肢两类,显然是不够的。局部切除可能做到根治,截肢也可能是不彻底的手术,治疗的关键在于选择适当的手术边界。

分期的目的主要是指出在某一病变情况下,不同手术的相对危险性,而不只是对某一患者的某一肿瘤类型提出明确方案。患者的年龄、性别、期望和生活方式,结合手术的目的性,医生的技巧、经验和能获得何种的辅助治疗,都应考虑进去。复发率决定于手术的边界而不决定于局部切除或者截肢。有些解剖部较易获得需要的边界,例如大腿后部比大腿前部的复发率高,前臂的掌侧比背侧的复发率高。

### 3 保肢治疗

有效化疗的发展、影像技术以及重建技术的提高,都大大促进了保肢治疗的发展。保肢治疗的原则是局部复发率与截肢手术相比不能有显著提高,能否将肿瘤以广泛外科边界完整切除是控制局部复发的关键。因而,外科分期及外科边界的确定在术前计划及手术实施中有重要意义。多中心的研究已经证实保肢治疗仅导致很小的局部复发率升高,并不影响患者的总体生存率,保肢治疗与接受根治性手术患者在生存率上没有显著性差异。

**3.1 切除原则** 由于化疗可以缩小肿瘤的外科边界,因而可在此基础上实施广泛切除,即最佳边界切除,这样既保留了一个有功能的肢体,又可达到局部根治的目的。保肢手术最基础的要求是肿瘤大块切除,原则上是在肿瘤所有方向上都保留一层正常组织,这种切除一般属于广泛切除,有时也可边缘性切

除,特别是在肿瘤与神经、血管之间。为避免肿瘤组织遗留和术中扩散,原则上切除的组织应包括肿瘤和周围正常软组织,以及活检切口周围的软组织。即在正常组织内手术,避免手术器械直接接触肿瘤。骨的截除水平应距骨肉瘤两端3~5 cm,此水平可根据X线片、CT、MRI扫描片确定。因骨肉瘤一般位于关节附近,所以关节腔内可有反应性积液,但肿瘤并未侵入关节可采用经关节内切除,如术前已明确肿瘤侵入关节,应采用经关节处切除。

**3.2 重建技术** 随着外科技术、重建材料及辅助治疗的进展,有些患者有可能接受保肢手术。它不仅是通过手术重建肢体,而且还能切除足够的边缘。重建过程经常需要大块的骨移植物、内固定假体或复合型生物及人工材料。目前仍无完美的重建方式,每个现存手术都有各自的优缺点。应用异体骨关节移植或灭活骨再植重建属于生物性重建,但异体骨移植有较高的术后并发症,灭活肿瘤骨再植术后有较高的局部复发率。另外,多数恶性骨肿瘤需要有效的术后化疗,因此在进行重建术时要有一个短期目标意识,尽量要早期恢复功能。肢体功能重建中最主要考虑的问题是耐用性问题。随着肉瘤治愈率的提高,许多患者生存期延长,需要适合长期使用重建方式。成功的关节融合术在关节切除术后可以获得很好稳定性和持久性的融合关节,但是愈合时间较长,而且功能上常常不能满足患者的需求。

**3.2.1 异体骨移植** 大块的异体移植骨已广泛用于大型的重建手术。大型骨库可提供各种型号及尺寸的骨移植物。这类骨移植物能让软组织附着,保留肌肉功能,保持关节稳定性。骨移植物可提供存活组织的再生骨架,更重要的是让所有正常的连接组织,包括存活骨、软骨、肌腱、韧带充满基质,维持组织的结构完整。

异体移植物的主要问题有骨折、不连接和感染。骨折的总发生率16%~19%,骨折后约75%以上患者可通过内固定或骨移植解决,骨移植物与宿主骨的结合慢于正常骨之间的结合,骨移植物不连接的发生率约为17%,且无法区分正常愈合、延迟愈合及不愈合,其中有一半患者在经过骨移植或其他治疗后愈合<sup>[8]</sup>。感染的发生率为6%~13%,由于移植物没有血管,感染很难根除,大部分患者需取出移植物,大块的骨盆移植物感染的发生率更高;在移植物周围放置血供好的肌肉及软组织可减少感染,特别是近端胫骨这种皮肤菲薄的地方;使用抗生素浸透的骨水泥可以降低感染发生率,也能延缓骨质吸收<sup>[8]</sup>。

**3.2.2 自体骨移植** 自体移植骨可以防止免疫反应发生及感染性疾病的传播,但在大块骨缺损中不

如异体移植物使用广泛。采集自体骨时,需使用一套单独的器械及手套,采骨区不能让肿瘤污染。最常见的采骨区是髂嵴的疏松海绵状骨,过去用以刺激新骨形成、骨愈合。腓骨、髂嵴、肋骨的大块骨可用以提供结构支持,这些地方的采骨量十分有限,一般少于实际骨缺损。自体移植物的感染率低于大块的非血管化移植物。血管化自体移植物既可用以局部移植,也可用以游离移植,最常见的是游离腓骨。血管化移植物由于有血供,在理论上有一些优点,如感染机会少、疲劳损伤少、有可能肥大增生等。

**3.2.3 灭活再植** 如果肿瘤没有造成严重的骨破坏,可切除肿瘤骨段,加以灭活,再放回缺损处。在那些没有大型骨库,内固定假体又相对昂贵的国家,植入灭活骨是主要的重建方式。甚至在发达国家,由于灭活骨在免疫学及结构上十分匹配,也有一定的使用价值。使用灭活骨要经过严格的灭活,常用的方法包括长时间高温、反复在液氮中冰冻及大剂量放射等。灭活在杀死所有的肿瘤细胞时,也会造成不同程度的移植物质量下降,如液氮冰冻会明显降低骨的机械强度,灭活骨形成蛋白。在我国常使用的方法为 95% 的乙醇或 10%~20% 的高渗盐水浸泡瘤骨 30 min。但使用 95% 的乙醇浸泡瘤骨有很高的局部复发率,已放弃使用。

**3.2.4 人工假体置换** 肿瘤切除后骨骼的重建经常需要大块的骨移植物、内固定假体或复合型生物及人工材料,目前仍无完美的重建方式,每个现存手术都有各自的优缺点。目前,人工假体重建恶性骨肿瘤切除后大段骨缺损的方法已经被广泛接受,采用金属假体重建的病例数日益增多,较其他重建方法,金属假体重建的优点包括:内固定物耐用,术后即刻的稳定性,较好的短期及长期的功能预后,术后关节活动度好。最重要的是术后并发症少于异体骨重建。内固定假体用于关节的优点是骨骼肌稳定性及关节活动可立即恢复,不会出现骨不连,患者活动肢体无须等待骨质愈合,这对于生存期较短的患者十分重要。

与异体移植物一样,内固定假体置换有很多合并症。感染发生率为 2%~9%,常常需要取出假体,不同的解剖区域感染发生率不同,以近端胫骨(软组织最少)最高<sup>[9-11]</sup>。所以,尽可能多地使用腓肠肌肌瓣转移覆盖胫骨假体,会减少感染的发生率。假体再植术常导致深部感染,需要外科清创、放置临时性抗生素浸入的骨水泥及使用静脉抗生素等。

造成假体失败的主要原因是无菌性松动,这是内固定假体的特有问题。无菌性松动仍是假体重建主要的并发症。文献报道的无菌性松动发生率为

0%~56%<sup>[12-13]</sup>。其发生率与假体部位有关,总体来说,胫骨上段假体失败率最高,肱骨上段假体预后最好<sup>[14-17]</sup>。患者年龄也影响假体存活,年轻患者失败率明显增高,切除骨组织的数量也影响假体松动<sup>[18]</sup>。

在假体的设计和固定方式上加以改进可以减少松动率,如选用水泥型柄,将假体与骨连接处假体颈部设计为 HA 喷涂能有效减少无菌性松动的发生率。宿主骨与假体连接处的植骨以增加皮质外骨桥的形成,因为皮质外骨桥的形成可以阻止假体碎屑进入骨-假体界面,从而达到预防无菌性松动的目的。此外,无菌性松动在儿童患者发生率明显高于成人<sup>[17,19]</sup>。目前,有的观点认为无菌性松动是导致假体出现并发症的过程而非结果,如果不积极处理无菌性松动势必会导致衬垫磨损、假体折断等机械性并发症。减少应力的假体可以提高假体的使用寿命。老式的假体只容许关节面朝一个方向运动,假体柄受压大,松动率高。新的铰链式假体可向各个方向运动,受力均匀。

#### 4 尚存在的问题

对恶性骨肿瘤实施广泛性切除包含 2 个层面的意思:一是对广泛性切除概念的理解;二是广泛性切除手术的具体操作。后者则由于不同的外科医生手术操作技巧的差异,出现结果的不同。保肢手术的具体实施应由熟练进行广泛性切除手术技巧的医生完成。目前,国内存在的问题是许多保肢手术是由非专业医生来进行的,因而局部复发率很高,由此导致了生存率的下降。另外,由于对安全边界概念、外科分期及外科边界在术前计划中的重要性理解的不够导致了手术切除范围不够。

化疗存在的问题包括没有进行术前化疗和术后化疗不规范。术前化疗最重要的作用是提供了化疗药物对肿瘤有效性的体内试验。化疗反应差的,提示应换用化疗药物。术前化疗的另一个好处是,使更多的患者可以接受保肢治疗。如果化疗有效,肿瘤停止生长,局部水肿消退,受压变形的软组织回缩。这就使得肿瘤与周围正常软组织之间的界限变得清晰,使得保肢治疗更加安全可行,局部复发率明显降低。术后化疗的不规范包括用药不规范和疗程不够长。用药不规范主要体现在给药剂量不够。由于实施化疗的医生多为非专业医生,对于药物毒性及药理过程不熟悉,为保证安全,给予的剂量不够大,化疗效果不好,导致患者的生存率下降。另外,对于联合化疗原则掌握不好,使用的药物不规范,使得化疗效果不理想。化疗疗程不够可能有医生和患者两方面的原因:一是医生不熟悉化疗方案;二是患者经济方面的原因。

肿瘤切除后的关节重建方法各有其优缺点,应用骨关节移植重建属于生物性重建,但异体骨移植有较高的术后并发症。另外,多数恶性肿瘤需要有效的术后化疗,因此在进行重建术时要有一个短期目标意识,尽量要早期恢复功能。目前,人工假体重建恶性骨肿瘤切除后大段骨缺损的方法已经被广泛接受,采用金属假体重建的病例数日益增多。较其他重建方法,金属假体重建的优点包括:内固定物耐用,术后即刻的稳定性,较好的短期及长期的功能预后,术后关节活动度好。最重要的是感染等并发症的发生率较异体骨重建低。目前,多数国内的骨科医生并不十分熟悉肿瘤型人工关节置换的手术技巧及关节特性,包括置换部位、假体固定方式、术后并发症及假体生存时间等,造成手术并发症高、假体生存时间短等问题。因而,推广提高国内骨科医生对于肿瘤型人工关节置换的手术技巧及相关专业知识的学习十分必要。

虽然恶性骨肿瘤的保肢治疗在国内已经取得了很大的进步,新的治疗方法和理念已得到广泛推广,恶性骨肿瘤的生存率有了显著提高。但是,目前存在最大的问题还是患者的长期随访,这是循证医学最基本的问题。如果没有循证医学的基础,就不可能对以往的治疗手段进行评价,治疗方法就不可能取得进步。因而,长期随访是临床科学发展的生命线。

#### 参考文献

- [1] Jaffe N, Frei E 3rd, Watts H, et al. High-dose methotrexate in osteogenic sarcoma: a 3rd year experience[J]. *Cancer Treat Rep*, 1978, 62: 259-264.
- [2] Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery [J]. *Cancer*, 1979, 43: 2163-2177.
- [3] Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy[J]. *Cancer*, 1982, 49: 1221-1230.
- [4] Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for non-metastatic osteogenic sarcoma: the memorial sloan-kettering experience[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(1): 5-15.
- [5] Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the memorial sloan-kettering (T12) protocol[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(7): 2452-2458.
- [6] Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(12): 2699-2705.
- [7] Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1986, (204): 9-24.
- [8] Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1996, (324): 86-97.
- [9] Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M, et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (388): 167-177.
- [10] Plötz W, Rechl H, Burgkart R, et al. Limb salvage with tumor endoprostheses for malignant tumors of the knee[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (405): 207-215.
- [11] Frink SJ, Rutledge J, Lewis VO, et al. Favorable long-term results of prosthetic arthroplasty of the knee for distal femur neoplasms [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 438: 65-70.
- [12] Unwin PS, Cannon SR, Grimer RJ, et al. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacement for bone tumours of the lower limb[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1996, 78(1): 5-13.
- [13] Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, et al. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early followup [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, (420): 239-250.
- [14] Kabukcuoglu Y, Grimer RJ, Tillman RM, et al. Endoprosthetic replacement for primary malignant tumors of the proximal femur[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1999, (358): 8-14.
- [15] Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, et al. Distal femur resection with endoprosthetic reconstruction: a long-term follow up study[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (400): 225-235.
- [16] Griffin AM, Parsons JA, Davis AM, et al. Uncemented tumor endoprostheses at the knee: root causes of failure[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 438: 71-79.
- [17] Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, et al. Endoprosthetic replacement of the proximal tibia[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 199, 81: 488-494.
- [18] Kawai A, Muschler GF, Lane JM, et al. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80: 636-647.
- [19] Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT. Allograft - prosthetic composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1996, (322): 207-223.

(收稿日期: 2011-10-21 本文编辑: 连智华)