·专家论坛·

恶性骨肿瘤保肢术临床应用的回眸与展望

Application of limb salvage operation for patients with malignant bone tumors

赵春和[1],黎海涛[2] (1. 重庆市肿瘤医院骨肿瘤科,重庆 400030;2. 第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

[关键词] 骨肿瘤;保肢术;手术重建
[中图分类号] R738.1;R730.56 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)06-0581-02

恶性骨肿瘤的治疗已是临床应用娴熟的方法。新辅助化疗的理念得到普遍认可,保肢术已成为治疗肢体恶性骨肿瘤的重要手段。恶性骨肿瘤的治疗不仅要求提高患者的生存率,而且要将保存肢体的良好功能,最大可能提高患者的生活质量作为最终目标[1-2]。

1 严格掌握适应证和禁忌证是保肢术成功的关键

1.1 外科分期系统为保肢术的开展奠定了基础

明确诊断是肿瘤患者接受治疗的基础,20 世纪 70 年代以前截肢术几乎是骨肿瘤治疗的唯一方法,约有 80% ~90% 的病例术后 5 年死于病变转移。为此许多学者进行了探索和改良,Rosen[3] 提出术前化疗为术后保肢提供了保证。近年由于化、放疗、X 线定位以及外科重建技术的发展,改变了治疗恶性骨肿瘤以截肢为主的局面,挽救了肢体功能,保肢率逐步超过了截肢率。Enneking 等[4] 为了统一骨肿瘤治疗的评价标准,准确评估预后,基于分级(grade,G)、肿瘤(tumor,T)和转移(metastasis,M),提出了以三个衡量参数(肿瘤细胞分级、间隙内外及是否有远处转移)为基础的外科分期系统,分级可分为低级(G1)和高级(G2);肿瘤分为间隙内(骨组织内,T1)和间隙外(骨组织外,T2)。外科分期系统反映了骨肿瘤生物学行为及侵袭程度。外科等级取决于肿瘤组织学的变化、影像学特点、临床症状以及生化检验的定性定量结果。尽管该分期没有考虑到肿瘤的亚型和细胞的异质性,但目前已被临床所接受。肿瘤的形态、大小、病程及软组织的侵犯程度、有无病理性骨折等因素决定了能否获得最佳治疗效果,这与肿瘤能否成功切除、术后局部是否复发有着密切的联系[5]。目前公认的实验室指标(如 AKP 的水平)、影像技术(CT、MRI、PET/CT 等)及患者本人的客观条件情况,均与保肢术的适应证及禁忌证有直接关系。

1.2 新辅助化疗实施是保肢术成功与否的关键环节

现代影像学的发展使对晚期恶性骨肿瘤转移灶的早期发现和明确诊断有了长足的进步。术前根据肿瘤是否出现转移并危及生命而采用大剂量化疗以确保手术的成功率。Rosen 等[3] 利用患者术前间隙适时施行化疗,逐步形成了新辅助化疗理念。新辅助化疗可及时控制原发灶及转移灶,为保肢术提供良好的手术环境,降低手术残留及接种机会,减少发生转移的概率。骨肿瘤合并病理性骨折对化疗反应小时也可采取保肢术,其治疗效果良好。新辅助化疗的实施是保肢手术成功与否的关键技术之一[6]。由于新辅助化疗药物采用静脉输入,消灭了亚临床转移灶,控制了病变的转归。我们对重庆市肿瘤医院 20 年(1984 年至 2004 年)中施行新辅助化疗后采取保肢手术的 396 例病例进行回顾性分析,其中骨肉瘤 136 例,Ewing 肉瘤 52 例,骨原发恶性纤维细胞瘤 10 例,骨巨细胞 198 例,术后随访中 5 年平均生存率骨肉瘤和 Ewing 肉瘤为 20%,骨原发性恶性纤维组织细胞瘤仅 3 例,骨巨细胞瘤生存率最长者为 20 年,生活仍能自理。

1.3 综合分析相关因素是决定手术方式的先决条件

骨肿瘤保肢治疗中须对各种相关因素做充分分析。对患者全身状况及肿瘤局部条件进行详细的了解,包括是否愿意并能够承受手术,对化、放疗所产生的毒副反应水平和对治疗的经济承受力等心理状况;肿瘤病灶是否进行过活检,活检疤痕能否一并切除;周围软组织受侵情况、肌肉能否保留以利功能恢复及有无继发感染灶等。这些情况的明晰了解都对患者的病情掌握以及肿瘤能否彻底切除和预后奠定了基础,以确保手术治疗的顺利进行。1975 年至 1994 年英国皇家骨科医院共收治了 499 例骨肿瘤患者,其中 40 例病理骨折,都进行了辅助化疗和外科治疗,27 例保肢术,13 例截肢术,5 年平均生存率 57%(保肢术为 64%,截肢术为 36%),在行保肢治疗中 19% 出现局部复发[7]。

恶性骨肿瘤理论上手术范围应彻底根治切除,但临床实际工作中保肢术只能达到广泛或边缘切除(最佳边界切除),原则上是在肿瘤任何方位均保留一层正常组织[5]。手术切缘对保肢术的成功有着重要影响。如果切缘不彻底,局部复发率可达 30%。文献报道保肢术适应证有扩大的趋势,随之肿瘤复发率也相应增加,局部复发后骨肿瘤患者的预后甚忧。若术中不能确保彻底的手术切缘,应改行截肢术。为有效地控制术后的复发率,在术前化疗的基础上须对肿瘤彻底、广泛切除,包括肿瘤实体、包膜、反应区及周围正常组织。在手术切除范围上保证镜下无瘤界面,才能真正达到根治的目的[8]。对于小腿下端及踝部的骨肉瘤很难边界切除,保肢术后易复发,应以截肢为好,术后安装假体,能保持较好的运动功能。Simon 等[9] 收集 227 例股骨远端骨肉瘤,平均 5 年随访,保肢复发率略高于截肢,故

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306001
[收稿日期] 2013-09-23 [修回日期] 2013-10-08

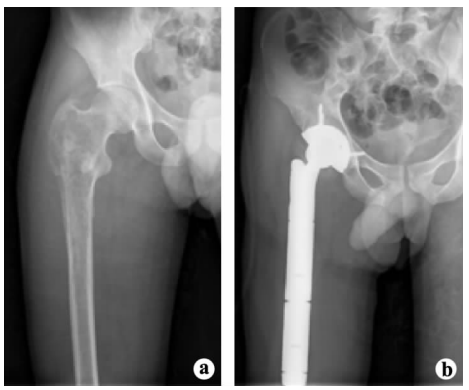
在保肢的同时要充分考虑到患者的客观条件,对于那些瘤体巨大且分化极差、辅助化疗效果欠佳者,从肿瘤局部复发和患者生存率考虑,截肢优于保肢。

2 骨肿瘤保肢手术重建方法的临床应用

在保肢术中,瘤段切除术后功能重建方法主要分为两类:一类为机械性人工假体置换术。另一类为生物学重建,即瘤段切除灭活再植,将自体骨或异体骨做移植重建术[10]。

2.1 人工假体置换

肿瘤切除后骨骼的缺损重建需要骨移植物内固定假体或复合型生物及人工材料(图 1)。恶性骨肿瘤术后骨缺损人工假体重建的方法临床已普遍采用[11]。金属假体重建的优点在于:内固定物质量稳定,中、长期的功能及术后关节活动恢复性好,并发症的发生率低于异体骨,重建关节的骨骼肌稳定性及关节活动度可迅速恢复,避免了骨不连的发生,这对于病程处于中后期的患者尤为重要。目前可调节假体及个体化假体有很大发展,尤其对膝关节的假体应用较为满意,旋转铰链式假体可在三个平面上活动。螺纹钉调节、外部电磁力延长、自体调节带动齿轮(mitre-gear)通过螺纹钉来延长假体等。应用羟基磷灰石覆盖假体使新骨长入骨小梁与假体结合,可使二者同时受力。假体置换合并症主要有无菌性松动、感染等。无菌性松动与假体的部位有关,以胫骨上段失败率较高,肱骨上段预后较好。以胫骨近段感染发生率最高,使用腓肠肌肌瓣转移覆盖胫骨假体,可降低感染率。



a:术前;b:术后

图 1 右侧股骨上段骨巨细胞瘤带髋关节人工金属假体置换

2.2 骨移植

自体骨移植。始于 20 世纪 70 年代,有报道修复骨缺损和骨肿瘤保肢可采用带血管蒂腓骨移植[12]。另一种是血管蒂肩胛骨骨皮瓣重建上肢及重建负重下肢,因该处有丰富的皮下血管,可较大范围的重建[13]。截断锁骨向上转移 90°,重建同侧肱骨也有报道。

异体骨移植。采用冻存骨移植物快速复温重建骨缺损。骨移植物比冻干骨有更好的生物力学特性,能为存活组织提供再生骨架,并能使正常的骨连接组织充满基质,用以维持组织的结构完整。带血管蒂冷冻异体骨移植可再血管化,而带血管蒂新鲜移植骨则出现免疫和炎性反应[14]。有免疫抑制的宿主,可行带血管蒂骨软骨异体骨移植重建,宿主源细胞最终会重新分布到异体移植骨中,取代免疫源性成分。其并发症主要有骨不连和感染,由于吸收、排斥等原因缩窄了其应用面。

2.3 瘤骨灭活与再植

骨组织未被肿瘤严重破坏,可将肿瘤骨段切除加以灭活后再植(图 2)。常用方法有微波灭活和高能超声聚焦灭活、液氮冰冻及放射线照射、长时间高温等。酒精灭活再植始于 20 世纪 60 年代,方法简单易行、安全、已被广泛应用。同样具有感染、骨折不愈合等并发症。低温灭活,加速新骨形成等是当前研究的任务。



a:术前;b:术后

图 2 左侧股骨下段骨肉瘤灭活再植

2.4 软组织修复与覆盖

假体上的肌腱固定长期以来是较为棘手的问题[15],将肌腱或带骨肌腱固定在钛网假体上,有骨向网内长入,称为增强腱固定装置(ETA)。将异体骨肌腱移植于有 ETA 的假体上,有再血管化,免疫学副反应及肌腱吸收较少。软组织覆盖带血管蒂肌瓣和肌皮瓣的游离移植已是较成熟的技术。用背阔肌、腹直肌肌瓣和肌皮瓣移植以覆盖膝关节巨大肿瘤术后的伤口。Doi 等[16]最先应用神经再支配皮瓣游离移植治疗 15 例原发骨与软组织肿瘤,通过化疗、手术恢复了肢体功能。“预制皮瓣”新技术将血管束带其远端部分肌肉移植,使其为再血管化提供营养,数周后将血管束及其重新供血组织移植到所需部位[17]。

回眸过去,对于骨肿瘤保肢术的成功率、复发率及生存率的评价,我们认为主要取决于对肿瘤的早发现、早治疗。目前一些患者就诊时往往病程已处于中晚期,此阶段手术的成功率及生存率标准难以掌握。因此对恶性骨肿瘤病变尽早发现、早治疗,才是我们真正提高手术成功率、生存率和降低复发率的最好方法。

[参考文献]

[1] Malek F, Somerson JS, Mitchel S, et al. Does limb-salvage surgery offer patients better quality of life and functional capacity than amputation? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(7): 2000 – 2006.

[2] Momoh AO, Chung KC. Measuring outcomes in lower limb surgery[J]. Clin Plast Surg, 2013, 40(2): 323 – 329.

[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

(下转第 587 页)

BCP 界面具有促进种子细胞早期成骨分化的作用。实验中把诱导 21 d 的 bMSCs 在体外继续培养 7 d,检测成骨诱导后向细胞间的钙结节形成情况显示 rFN/CDH-BCP 表面的细胞间质中存在大量的橘红色钙结节,提示此时进入基质矿化期,表明 rFN/CDH-BCP 表面具有更强信号以促进分化成熟的成骨细胞矿化。

材料在生物体内是涉及成千上万的信号分子效应蛋白和一系列胞内和 ECM 级联反应的复杂过程[6],通过组织学检测则可对组织 - 材料界面上的基质矿化、骨质沉积和新骨形态进行全面的了解[7]。把复合 bMSCs 的 rFN/CDH-BCP 组织工程骨用于兔腰椎横突间融合术后取材,X 线检测显示,单纯 BCP 移植组与横突间未见明显愈合,BCP 材料依然清晰可见。bMSCs + rFN/CDH-BCP 组织工程骨移植组横突间及周围已形成大量纤维骨痂结构,材料与横突周围骨质融为一体,界限模糊为。组织学切片发现单纯 BCP 植入组材料 - 骨床交界区以软骨组织为主,新生骨成熟度较低,材料与骨床间无骨性融合和钙化,组织学分级以软骨组织为主。bMSCs 复合 rFN/CDH-BCP 组植入组织学表现为融合区域出现成熟度较高的骨小梁交错性桥接与材料融为一体,HE 和甲苯胺蓝染色均有特征性表现,显示成骨能力显著强于单纯 BCP 植入组。实验结果显示,bMSCs + rFN/CDH-BCP 组织工程骨具有促进成骨细胞粘附和成骨的良好生物学效应,在体内表现出了良好的骨传导和骨诱导特性,是一种有广阔应用前景的骨修复材料。

[参考文献]

[1] Zhang Y, Zhou Y, Zhu J, et al. Effect of a novel recombinant protein of fibronectinIII7-10/cadherin 11 EC1-2 on osteoblastic adhesion and differentiation[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73(9): 1999 - 2006.

[2] Green DW, Watson GS, Watson J, et al. New biomimetic directions in regenerative ophthalmology[J]. Adv Healthc Mater, 2012, 1(2): 140 - 148.

[3] Krauss Juillerat F, Borcard F, Staedler D. Functionalization of microstructured open-porous bioceramic scaffolds with human fetal bone cells [J]. Bioconjug Chem, 2012, 23(11): 2278 - 2290.

[4] Reyes CD, García AJ. A centrifugation cell adhesion assay for high-throughput screening of biomaterial surfaces[J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 67(1): 328 - 333.

[5] Li B, Chen X, Guo B, et al. Fabrication and cellular biocompatibility of porous carbonated biphasic calcium phosphate ceramics with a nanostructure[J]. Acta Biomater, 2009, 5(1): 134 - 143.

[6] Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration[J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(9): 487 - 493.

[7] Magit DP, Maak T, Trioano N, et al. Healos/recombinant human growth and differentiation factor-5 induces posterolateral lumbar fusion in a New Zealand white rabbit model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(19): 2180 - 2188.

(编辑:周小林)

(上接第 582 页)

[J]. Cancer, 1982, 49(6): 1221 - 1230.

[4] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980, (153): 106 - 120.

[5] 郭 卫. 肢体恶性骨肿瘤保肢治疗的方法及原则[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(6): 824 - 827.

[6] Healey JH. Editorial: Limb preservation: past and present[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(3): 733 - 734.

[7] Scully SP, Temple HT, O'keefe RJ, et al. The surgical treatment of patients with osteosarcoma who sustain a pathologic fracture[J]. Clin Orthop Relat Res, 1996, (324): 227 - 232.

[8] Tan PX, Yong BC, Wang J, et al. Analysis of the efficacy and prognosis of limb-salvage surgery for osteosarcoma around the knee[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(12): 1171 - 1177.

[9] Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, et al. Limb-salkvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur[J]. J Bone Joint Surg Am, 1986, 68(9): 1331 - 1337.

[10] Pannier S, Mascard E, Glorion C. The reconstruction of limbs after a malignant tumor in children[J]. Soins Pediatr Pueric, 2013, (270): 20 - 22.

[11] Asavamongkolkul A, Waikakul S, Phimolsarnti R, et al. Endoprosthetic reconstruction for malignant bone and soft-tissue tumors[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(4): 706 - 717.

[12] Aberg M, Rydholm A, Holmberg J, et al. Reconstruction with a free vascularized fibular graft for malignant bone tumor[J]. Acta Orthop Scand, 1988, 59(4): 430 - 437.

[13] Sekiguchi J, Kobayashi S, Ohmori K. Use of the osteocutaneous free scapular flap on the lower extremities[J]. Plast Reconstr Surg, 1993, 91(1): 103 - 112.

[14] Pan KL, Chan WH, Ong GB, et al. Limb salvage in osteosarcoma using autoclaved tumor-bearing bone[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 105.

[15] Ji T, Tang X, Guo W. The use of Ligament Advanced Reinforcement System (LARS) in limb salvage surgery: a pilot clinical study[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(6): 892 - 894.

[16] Doi K, Sakai K, Ihara K, et al. Reinnervated free muscle transplantation for extremity reconstruction[J]. Plast Reconstr Surg, 1993, 91(5): 872 - 883.

[17] Shintomi Y, Ohura T. The use of muscle vascularized pedicle flaps[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 70(6): 725 - 735.

(编辑:余汇洋)