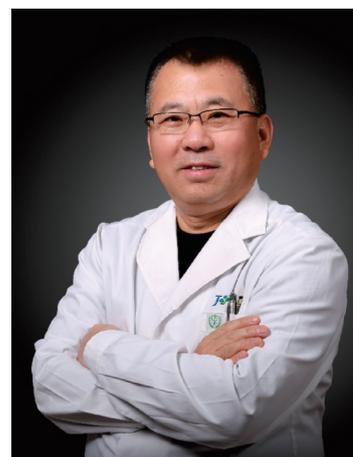


· 专家述评 ·

骨肿瘤诊疗原则与方法的若干问题

牛晓辉 刘巍峰

牛晓辉,主任医师,教授、博士生导师,北京积水潭医院骨肿瘤科主任。中国临床肿瘤学会(CSCO)肉瘤专家委员会主任委员,中国抗癌协会(CACA)肉瘤专业委员会主任委员,国际保肢学会(ISOLS)常务理事,亚太地区骨与软组织肿瘤学会(APMSTS)常务理事,中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组副组长,中国医师协会骨科分会骨肿瘤专业组副组长。同时担任《中国骨与关节杂志》副总编辑,《中华外科杂志》、《中华骨科杂志》等期刊编委,多家SCI期刊审稿专家。专业方向为四肢恶性骨及软组织肿瘤的保肢治疗、骨盆肿瘤的外科治疗、脊柱骶骨肿瘤治疗、计算机导航辅助骨肿瘤外科手术等。在全国范围推出《经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识》和《肢体软组织肉瘤临床诊疗专家共识》。主持《骨与软组织肿瘤数据库的建立》项目并建立世界上第一个原发性骨肿瘤在线数据库(www.sarcoma-jst.net),主持国家级和省部级多项课题。以第一作者或通信作者发表论文 200 余篇,参与编写的专著 30 余部,获中国抗癌协会科学技术进步奖,北京市科学技术进步奖,北京市卫生局科技成果奖等多个奖项。



骨肿瘤发病率较低^[1],在骨科范畴里是相对小众的亚专科,规范化专科医师培训尚未普及,一度成为骨科中“陷阱”最多的专科^[2]。近十年来,随着医疗科技的发展,从组织病理学到分子探针,从单纯手术到综合治疗,骨肿瘤诊断方法和治疗手段获得了长足的进步^[3],越来越多的骨科医师关注并参与到骨肿瘤的治疗中来。基于此,骨肿瘤诊疗的原则与规范化亟待加强和推广,传统诊断方法和治疗手段的再评价,技术创新的适应证及应用范畴都值得关注^[4]。贯彻执行这些原则和方法,需要深刻领悟骨肿瘤的自然病程和生物学特性,做到“先诊断、后治疗”,“无诊断、勿治疗”。本期中的骨肿瘤专题,涉及到基础研究、围手术期评估、外科重建策略、综合治疗的随访评价,与基本原则和方法密切相关。

一、骨肿瘤的诊断

骨肿瘤的误诊误治目前看来仍然不容忽视^[5]。客观因素在于:骨肿瘤发病率低,医生缺乏足够的临床训练和经验,对于肿瘤的鉴别诊断缺乏认识;主观原因在于:医生没有按照已有的诊疗规范进行临床工作,如未进行基本的病史询问和物理体检,没有足够的影像学检查进行辅助支持,未进行肿瘤组织活

检,将恶性肿瘤当成良性病变治疗,破坏了肿瘤自然屏障导致肿瘤播散,即便再次彻底切除亦难以达到预期效果。“临床、影像、病理三结合”一直是骨肿瘤专科医师坚持的诊断原则之一。在这里必须再次强调病史和体格检查的重要性,作为临床第一手资料重要的获得渠道,却往往被医生所忽视^[6]。现代化的影像技术发展迅速,不再局限于动态增强、功能成像这些对于肿瘤诊断极为重要的方法,医疗信息化建设极大促进了医疗数据的扩展,影像数据分析、人工智能模块工具开发层出不穷,影像组学概念开始提出^[7]并实践运用。计算机技术可以把影像资料转化为可识别和读取的量化数据,并和临床病理资料结合分析,再反馈于指导临床运用。与传统影像数据基于形态和结构不同的是,影像组学技术对图像提取后的分级分阶统计特征以及纹理提取、数据融合后所代表的临床意义依靠多维度数据来实现和展示。通过图像获取、图像分割、特征提取和模型建立等步骤对肿瘤特征及数据进行分析,从而指导临床。在病理学诊断方面,传统的HE染色及免疫组化仍然是骨肿瘤诊断的重要方法,以往病理科提供给临床医师的诊断信息包括肿瘤的性质(良性,恶性,中间性),肿瘤组织来源,级别高低,是否转移及临床分期。随着现代技术的进步,个体化和“精准医学”概念的提出^[8,9],病理专业迈进分子诊断时代,通过对肿瘤易感基因检测,能够发现并了解靶向基因

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.04.001

作者单位:北京积水潭医院骨肿瘤科,北京 100035

通信作者:牛晓辉, E-mail: niuxiaohui@263.net

发生的断裂、融合、异位等分子事件,从而帮助我们更好地理解肿瘤发生、发展和转归的规律,寻找病人适用的肿瘤靶向治疗药物,提高用药效率和治疗效果,降低医疗费用,使治疗达到最好结果。典型的范例是骨巨细胞瘤的H3F3A基因检测的分子诊断^[10],使临床难以鉴别的骨巨细胞瘤能够明确诊断,同时骨巨细胞瘤中 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)抑制剂地诺单抗的临床应用是基于对RANK/RANKL的检测,是目前针对包括骨巨细胞瘤的疾病转化研究的典范^[11,12]。地诺单抗与RANK有高特异性亲和作用,通过竞争性结合RANK从而阻断RANK与配体RANKL的组合,负反馈抑制骨吸收信号通路传导,中断骨吸收溶解破坏的恶性循环,重新建立骨破坏和骨修复的动态平衡,疾病进展控制率在90%以上,本期专题中杨彩虹团队对地诺单抗STAT3信号通路抑制骨巨细胞瘤进行了相关探索研究,希望有更多的研究关注于骨肿瘤的诊断,使之不断的丰富与发展。

二、骨科肿瘤治疗的原则

骨肿瘤学所涵盖的内容包括骨科学和肿瘤学,因此,对本专科疾病的诊断与治疗宜从这两方面来探讨。内容涵盖肿瘤的生长方式和包膜形成、宿主的局部反应、宿主和肿瘤的相互作用、自然屏障、解剖间室、局部复发和远隔转移、运动系统损伤和功能重建等。在对恶性骨肿瘤的治疗上也要首先满足肿瘤学的要求,根据Enneking理论在安全外科边界下切除肿瘤。非肿瘤专科医生常易过分重视肢体功能学的保留及重建,忽略肿瘤学切除的原则,牺牲肿瘤边界而保留功能需求的初衷,最终将会同时失去二者。恶性肿瘤的生物学行为对于保肢及生命存活至关重要,骨及软组织功能重建的优劣与生活质量息息相关。临床上的诸多困惑和问题,最终可以归结为肿瘤学和骨科学孰为优先原则。恶性骨肿瘤局部复发除了增加再截肢的风险,同时加剧了生物学行为的恶性转变,远隔转移风险急剧上升,而这正是绝大部分恶性骨肿瘤病人的死亡原因。故而,肿瘤学的控制应作为首要目标,一旦肿瘤学失败,再完美的骨科重建也成为空谈^[13]。

从肿瘤学角度了解恶性骨肿瘤,需要首先深刻理解它的分期系统。分期的目的:①便于同行间对相同危险因素的病人进行分类,评估病人的预后;②制定治疗计划的依据;③评价治疗效果。它具备几个重要的参数:肿瘤分化程度、肿瘤发生部位、是否合并远隔转移等。肿瘤初始和治疗后影像学及组织

病理学的评估,肿瘤突变负荷和微卫星灶不稳定性等指标可以为医生制定合理方案提供决策依据^[14]。治疗前完备的影像学检查,多学科协作及讨论制定严格的术前计划,锁定危险因素及部位,术后标本评估验证危险因素的处理结果及安全外科边界的获得与否均是肿瘤学治疗关键因素^[15]。在现实工作中不同的专家治疗方法迥异,不同的学术观点可能来源于经验而不是临床研究结果。先对手术标本的外科边界进行分析,然后通过随访得出结论是积累临床证据的好方法;对治疗的病人进行前瞻性队列研究,也是获取临床证据的可靠来源。由于骨肿瘤的发病率低,难以在单中心积累足够的样本,单纯的病例分析也不失为一种证据的来源,本期专题中沙漠团队对于肿瘤治疗的传统方法——旋转成形术^[16]这一罕见术式进行了总结,是一种有益的尝试;老年骨肉瘤的发病率极低,本期专题中于秀淳团队对于40~60岁年龄段骨肉瘤治疗采用多中心研究,更容易积累病例,减少偏倚^[17,18],使临床结果中的肿瘤学数据更具有信服力,值得借鉴。

三、骨科重建治疗原则与方法

骨肿瘤学的另一个重要内涵就是骨科学重建问题。随着外科学技术、重建材料学及辅助治疗的进展,骨科重建技术的快速发展,能够在保证肿瘤彻底去除的前提下,通过手术重建肢体的功能。重建材料常见的是大块异体骨、人工定制/组配型假体以及复合型材料(生物型和机械型),近年来快速发展的3D打印技术也为重建方式提供了个性化的选择^[19]。理论上并没有哪种重建方式是完美无缺的。生物型重建包括运用自体骨、异体骨和灭活再植技术,异体骨的高并发症和灭活骨再植术后的复发风险限制了其广泛使用。不可忽视的是高级别恶性骨肿瘤术后化疗也是影响重建方式选择的重要因素之一。早期恢复功能对于肿瘤病人至关重要,此外,功能重建的持久耐用也是重要考量指标。肿瘤学治疗效果快速发展,病人生存期不断延长,也对持久耐用的重建方式选择提出了新的要求。

(一)大块自体骨移植重建

自体骨移植物的最大优势是愈合快、免疫反应及感染性疾病传播概率小,但缺点是来源有限以及人们对于自身供体取材导致残缺的接受度下降而难以广泛使用。同时,从肿瘤学角度考虑,自体骨采集时,需使用单独的器械而不能让肿瘤污染。最常用的自体骨采集区域是髂嵴的松质骨。虽然大块腓骨和肋骨也常作为移植供区,但是采骨量仍十分有限,

一旦供区少于骨缺损范围,则自体骨移植的短板凸显。另一方面,带血管蒂的自体骨移植物感染率低于非血管化移植物,而愈合率大大提高^[20]。最常用的是带血管蒂游离腓骨移植重建,在实际操作中,血管化的自体骨移植物对手术技术的要求很高,一定程度上限制了其广泛运用。

(二) 自体瘤骨灭活再植重建

作为历史的产物,对于肿瘤溶骨破坏未造成主体结构损坏、非大片硬化型成骨的前提下,将肿瘤瘤段灭活再植重建骨缺损曾经是主流的选择^[21]。早期缺乏骨库支持、肿瘤型假体相对费用昂贵且制作周期较长、有些地区甚至无假体可用,灭活再植技术显得难能可贵,成为骨缺损的重要重建方式,且由于匹配性高,愈合率满意,现今仍不失为一种良好的选择。对于灭活的方法,既往常用的包括高温煮沸、术中放射灭活、酒精灭活、高渗盐水以及液氮冷冻等,此类方法杀伤肿瘤的同时,骨强度也会有不同程度的下降。我国最早由北京积水潭医院提出的 95% 的酒精浸泡瘤骨 30 min 的酒精灭活再植术,曾经推广到全国^[22]。

(三) 大块/大段异体骨移植重建

基于大型骨库的建设和发展,并可提供各种型号及尺寸的供体材料,大块/大段异体移植骨广泛用于骨肿瘤切除术后重建。异体骨上可以留存韧带,或移植后供软组织附丽,通过肌肉的黏附保持软组织张力和关节稳定,都成为此类重建的闪光点。大块/大段异体骨移植重建的主要并发症有骨折(约 18%)、不愈合(约 17%)、感染(约 10%)。骨折并发症可通过局部内固定辅以植骨来解决。异体骨与宿主骨不愈合时会比较棘手,大约 50% 可通过再次植骨或其他治疗后骨愈合。感染一旦出现则往往很难控制,绝大多数病人最终难免取出异体骨,骨盆部位发生感染则取出率更高。良好的软组织覆盖和血运是减少并发症的重要方法^[23]。

(四) 肿瘤型人工假体置换重建

肿瘤型人工假体置换重建骨肿瘤切除后大段骨缺损在近年来逐渐成为主流,与生物重建比较,人工假体重建的优势:术后可提供即刻稳定,人工假体及内植物持久耐用,随访功能满意,早期并发症发生率相对异体骨等生物重建降低^[24]。病人肢体无需等待愈合时间,无骨不愈合之忧,生活质量较高,对于预计生存期短的病人具有重要意义。同样人工假体置换也存在诸多并发症,根据国际保肢协会(International Society of Limb Salvage, ISOLS) 五型失败因素

分析,无菌性松动最为常见。感染发生率约为 5%,但是治疗最为棘手,保守治疗常常难以奏效而需要取出假体。假体感染后常需要彻底清创灌洗、临时抗生素假体间隔物并选择敏感抗生素,Ⅱ期翻修是目前的主要方法。对于无菌性松动这类并发症,肿瘤型假体几乎难以幸免^[25]。

(五) 复合材料重建

生物工程和材料学科的发展为复合重建技术奠定了理论和物质基础,生物、机械及其他人造材料的联合运用拓展了复合重建的方法和空间,骨肿瘤切除后缺损进行复合重建已有卓有成效的报道。自体/异体骨和人工假体是目前较常用的复合重建方法之一。复合重建的优点是结合了生物重建愈合后的持久耐用和人工假体重建的即刻功能恢复。常用的带血管蒂自体骨移植和异体骨复合重建大段骨缺损,愈合效率高于单纯异体骨,且一旦愈合即无后顾之忧。复合重建(自体/异体骨)假体的失败率低于单纯假体重建,它虽然结合了两者的优点,但也兼具两者的并发症发生率^[26]。长骨干肿瘤相对于骺端肿瘤来说,能够进行关节保留而对功能的影响相对较小^[27]。本期专题中李浩森团队采取的节段性假体复合移植治疗方法,作为一种有益的尝试,需要长期的随访结果进一步验证临床效果。

四、预后的评估和随访

骨肿瘤的治疗效果需要标准化的规律随访来揭示最终的结果,同时预后的评价与治疗原则和方法又密切相关。在正确诊断前提下,恰当的肿瘤学治疗和骨科重建预后为佳,反之预后不良,往往表现为肿瘤学的复发和转移,以及严重的重建并发症。用科学的方法来客观评价预后影响因素,临床研究中常采用 Logistic 回归和 Cox 回归模型对流行病学特点和治疗过程中的干预因素进行科学的分析和归纳。随访对于骨肿瘤治疗的评价至关重要,中国临床肿瘤学会对恶性骨肿瘤标准化随访进行了系统推荐,严格而定期的随访制度,对于治疗结果的探究不可或缺。

相对于原发恶性骨肿瘤,转移癌的发生率约为原发骨肿瘤的数十倍^[6]。并且随着治疗手段的不断发展,癌症治疗效果显著提高,生存期明显延长,与此同时,癌症发生骨转移的概率和发病率也大大上升,而最易出现骨转移的部位也就是中轴骨^[28],这对于骨肿瘤医师来说,未来将面对大量的转移癌病例。怎样采用最合理的方法介入脊柱转移癌的治疗,术前的评估就显得尤为重要。脊柱转移癌的专

家共识已经发布并得到大部分学者的认同,本期专题中万荣团队对此进行了相关研究,希望能够使大家对脊柱转移癌的围手术期和预后评估更加专业化和精细化,为治疗提供参考。

五、小结

骨肿瘤诊断与治疗原则互相独立而又紧密联系,希望“先诊断、后治疗”的理念能够逐渐普及。尽管现今仍有大量疑难病例通过传统方法难以确定诊断,基因检测和分子探针为我们更深入了解肿瘤疾病本身提供了媒介;治疗包括肿瘤学的安全外科边界和骨科重建技术的恰当选择与实施,规范化的理念使更多医生认识到肿瘤学的重要性,重建材料仍难以克服所有并发症的风险。相信积跬步以至千里,在鼓励创新发展的今天,仍然需要脚踏实地,坚守诊断与治疗的原则,一切以病人利益为出发点,让病人获益于医者的专业素养。本期专题选题既有诊断方法的探索,也有传统和创新治疗的尝试,希望通过同行间的交流与沟通,促进骨肿瘤治疗的发展与提高。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 张林锋,王顺利,史迎宾,等. 恶性骨肿瘤误诊原因分析及防范策略[J]. *临床误诊误治*, 2016, (2): 56-58.
- [3] Ogilvie CM. What's new in musculoskeletal tumor surgery [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(24): 2172-2177.
- [4] 牛晓辉. 经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识的解读[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10): 934-945.
- [5] Gao ZH, Yin JQ, Liu DW, et al. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations [J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(4): 520-526.
- [6] Barzilai O, Boriani S, Fisher CG, et al. Essential concepts for the management of metastatic spine disease: what the surgeon should know and practice [J]. *Global Spine J*, 2019, 9(1 Suppl): 98S-107S.
- [7] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [8] Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: roles in precision medicine [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.007. [Epub ahead of print]
- [9] König IR, Fuchs O, Hansen G, et al. What is precision medicine? [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 1700391.
- [10] Fellenberg J, Sahr H, Mancarella D, et al. Knock-down of oncohistone h3f3a-g34w counteracts the neoplastic phenotype of giant cell tumor of bone derived stromal cells [J]. *Cancer Lett*, 2019, 448: 61-69.
- [11] Thornley P, Habib A, Bozzo A, et al. The role of denosumab in the modern treatment of giant cell tumor of bone [J]. *JBJS Rev*, 2017. doi:10.2106/JBJS.RVW.16.00072.
- [12] Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone—multi-center analysis outside clinical trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(9): 1384-1390.
- [13] 牛晓辉. 恶性骨肿瘤外科治疗的术前计划及术后评估[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(10): 699-701.
- [14] Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1986(204): 9-24.
- [15] Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(419): 165-172.
- [16] Sakkars R, van Wijk I. Amputation and rotationplasty in children with limb deficiencies: current concepts [J]. *J Child Orthop*, 2016, 10(6): 619-626.
- [17] He JP, Hao Y, Wang XL, et al. Review of the molecular pathogenesis of osteosarcoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 5967-5976.
- [18] Sadoghi P, Leithner A, Clar H, et al. The threat of misdiagnosis of primary osteosarcoma over the age of 60: a series of seven cases and review of the literature [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(10): 1251-1256.
- [19] Walsh WR, Pelletier MH, Wang T, et al. Does implantation site influence bone ingrowth into 3d printed porous implants? [J]. *Spine J*, 2019. doi: 10.1016/j.spinee.2019.06.020. [Epub ahead of print]
- [20] Matsuo T, Sugita T, Shimose S, et al. Rigid bridging of massive femur defect using double vascularized fibula graft with hydroxyapatite [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2008, 128(9): 941-944.
- [21] Pruksakorn D, Kongthavonkul J, Teeyakasem P, et al. Surgical outcomes of extracorporeal irradiation and re-implantation in extremities for high grade osteosarcoma: a retrospective cohort study and a systematic review of the literature [J]. *J Bone Oncol*, 2018, 14: 100210.
- [22] 丁易,牛晓辉,刘巍峰,等. 酒精灭活再植术在骨肿瘤治疗中的应用[J]. *中华骨科杂志*, 2011, 31(6): 652-657.
- [23] Aponte-Tinao LA, Albergo JI, Ayerza MA, et al. What are the complications of allograft reconstructions for sarcoma resection in children younger than 10 years at long-term followup? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(3): 548-555.
- [24] Li Y, Sun Y, Shan HC, et al. Comparative analysis of early follow-up of biologic fixation and cemented stem fixation for femoral tumor prosthesis [J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(3): 451-459.
- [25] Bernthal NM, Hegde V, Zoller SD, et al. Long-term outcomes of cement in cement technique for revision endoprosthesis surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(3): 443-450.
- [26] Houdek MT, Rose PS, Milbrandt TA, et al. Comparison of pediatric intercalary allograft reconstructions with and without a free vascularized fibula [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 142(4): 1065-1071.
- [27] 牛晓辉,邓志平,张清,等. 大段异体骨重建骨肿瘤切除后的骨干缺损[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(6): 404-408.
- [28] Barzilai O, McLaughlin L, Lis E, et al. Outcome analysis of surgery for symptomatic spinal metastases in long-term cancer survivors [J]. *J Neurosurg Spine*, 2019: 1-6.

(收稿日期: 2019-07-03)

(本文编辑: 龚哲妮)