

· 综 述 ·

# 影响肢体骨肉瘤截肢和保肢手术策略的研究进展

刘宇军 综述, 刘陶文 审校

(广西壮族自治区南溪山医院骨科, 广西桂林 541002)

关键词: 骨肉瘤; 截肢术; 骨折, 自发性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.12.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)12-1424-02

骨肉瘤是在儿童和青少年中占首位的原发性恶性骨肿瘤, 好发于 8~25 岁。美国每年有近 3 000 例的新发病例, 而在中国, 估计每年有近 1 万例左右的新发病例<sup>[1-2]</sup>。骨肉瘤好发在长骨干骺端, 其中以膝关节周围最为高发。由于肢体骨肉瘤缺乏有助于提前预防、诊断和治疗的特征性症状、标记物和生物学指标, 导致就诊患者多为 Enneking 分期 II B 期或 III 期。随着新辅助化疗和保肢手术技术的进步, 针对 Enneking 分期 II B 期或 III 期的骨肉瘤, 既往的单纯截肢治疗方式发展到现今的新辅助化疗下的综合治疗, 使肢体骨肉瘤的保肢率达到 90%, 5 年生存率由 10%~20% 上升到 60%~70%, 5 年无瘤生存率 57%, 10 年无瘤生存率和 10 年生存率可达到 52% 和 57%<sup>[3-4]</sup>。但临床在截肢和保肢手术策略的选择上仍存在较多的影响因素, 现就此问题做一综述。

## 1 我国骨肉瘤治疗的发展、现状和影响因素

夏贤良等<sup>[5]</sup>对 1965~1988 年 117 例 Enneking 分期 II B 期接受手术的肢体骨肉瘤的回顾研究显示: 接受过术前或术后化疗的仅占 52.9%, 其中接受过不规范术前化疗(仅是在临近手术前静脉给予 1~2 次化疗药物)仅有 11.9%, 术后化疗时间 1 年以上者仅 9 例, 截肢率高达 94%, 3 年生存率化疗组 49.2%, 非化疗组 23.7%。牛晓辉等<sup>[6]</sup>对 1992~2001 年 189 例接受综合治疗的 II B 期肢体骨肉瘤患者回顾分析显示, 保肢率达到 69.8%, 接受规范化化疗患者占 61.4%, 超过 5 年以上随访的 132 例患者 5 年生存率在化疗组和非化疗组分别为 78.5% 和 35.1%。谭平先等<sup>[7]</sup>回顾了 1998~2008 年 413 例骨肉瘤患者治疗效果, 321 例接受手术, 其中总保肢手术率 48.6%, 按照年代分布, 到 2006 年保肢率首次超过截肢率, 达到 56.3%, 其后变化不大; 完成规范化化疗仅占 30.5%, 5 年总生存率 44.9%。可见我国在骨肉瘤的治疗上与国外尚存在较大的差距。因此在我国, 社会、家庭、经济等原因仍然是医生对骨肉瘤截肢和保肢治疗策略选择的不可忽视的影响因素, 主要表现在: (1) 经济的压力, 是导致就诊晚, 或难以完成规范化化疗的重要原因; (2) 地域医疗资源和医疗水平的差异、患者早期就诊意识差, 导致初诊患者到有条件的医疗机构就诊时肿瘤已经发展巨大或有远处转移, 失去了保肢机会, 导致截肢率远高于国外; (3) 缺乏国内统一的随访登记及多中心合作, 导致患者失访率高, 统计出的数据无法反映我国骨肉瘤患者治疗效果的真实情况, 同时也难以提高骨肉瘤的整体治疗水平; (4) 近年来, 假肢尤其是下肢假肢工程技术的长足进步, 以及康复医学的发展, 假肢功能完全能满足日常生活和一般性运动的需求; (5) 截肢与保肢相比, 还具有手术简单、术后并发症低、局部复发率远

低于保肢、术后康复时间短、安装假肢后下肢功能障碍的风险远低于保肢、花费较少等优点, 也会对患者和医务人员在选择保肢和截肢时产生一定的影响。

## 2 化疗方案及化疗效果评价对治疗策略的影响

1982 年 Rosen 在 70 年代化疗的基础上, 提出新辅助化疗, 可以视为骨肉瘤治疗中重要的里程碑。Bramer 等<sup>[8]</sup>通过荟萃分析后证实肿瘤对化疗的反应在骨肉瘤所有独立风险预后判断因子中最为可靠。但在近 30 年中, 无论化疗方案、保肢手术技术如何发展, 5 年生存率没有本质提升, 其次肺转移发生率仍有 25%~42%, 其 5 年生存率仅 25% 左右<sup>[6-11]</sup>。Goorin 等<sup>[12]</sup>研究接受规范新辅助化疗和仅接受术后即刻化疗的两组患者比较中, 5 年无瘤生存率比较差异无统计学意义, 前者的住院时间、毒副反应及远期并发症较后者明显增高, 因此对新辅助化疗的作用提出质疑。目前被广泛接受的化疗药物主要是 4 种, 大剂量甲氨蝶呤、顺铂、阿霉素、异环磷酰胺, 并主要采取多药联合及加大单药治疗剂量以提升治疗效果<sup>[13-14]</sup>。然而上述观点也受到质疑和挑战, 骨肉瘤研究协作组(COSS)做了一项涵盖 917 例骨肉瘤患者的关于剂量强度作用的研究后证实, 无论是单变量或多变量分析, 剂量的大小与预后无相关性, 但大剂量甲氨蝶呤与预后呈负相关<sup>[15]</sup>。欧洲骨肉瘤共同组织的一项使用包含大剂量甲氨蝶呤的多药化疗方案与仅使用顺铂和阿霉素化疗共 407 例患者随机对照试验, 发现两组取得同样的生存率, 后者的化疗过程更加简易, 同时依从性更好<sup>[16]</sup>。Ferrari 等<sup>[17]</sup>在大剂量异环磷酰胺术前化疗和常规剂量的对比研究中也证实总体生存率并未得到改善。部分学者寻求更改给药途径以提高化疗疗效, Lewis 等<sup>[18]</sup>研究证实, 采用经动脉介入灌注化疗和栓塞方式给药比单纯增加化疗药物剂量对预后改善更为有效。然而目前对如何评价化疗效果以决定手术策略, 尤其是手术切除边界不够导致肿瘤原位复发仍然是困扰医生是否能选择保肢的难题。肿瘤细胞坏死率作为评价化疗效果的金标准已被公认, 采用直接测量肿瘤病理标本的方法进行评价, 首先就存在无法多次评价的先天缺陷及明显的滞后性, 即使可能有多次取标本的机会, 也无法保证每次取材部位一致、影像学测量的肿瘤标本数据可重复性差等缺陷, 导致其结果受到质疑<sup>[19-20]</sup>。因此如何在术前化疗过程中及时评价化疗效果成为目前研究的热点。随着核磁共振技术的发展, 探索一种无创、客观、可重复性的评价成为可能。磁共振新技术对骨肉瘤化疗效果的评估优点主要有<sup>[21-23]</sup>: (1) 核磁共振可以很好地反映骨肉瘤对骨髓、周围软组织的侵犯范围, 为确定手术切除边界有指导意义; (2) 三维核磁共振成像能提供目前最为

准确的肿瘤体积测量工具,通过三维核磁共振成像的骨肉瘤椭圆模型进行评估,得出的结论是肿瘤体积不变或减少预示化疗反应良好,体积增大预示化疗反应不良;(3)许多学者通过磁共振动态增强扫描和核磁共振弥散系数分析,证实前者评估两者在骨肉瘤对化疗反应与大体病理的 Huvos 分级或与患者预后显著的相关性,后者能进一步提高磁共振动态增强扫描的特异性。因此不难看出,随着 3.0T 等磁共振投入临床应用,经过进一步的研究和完善,必将成为肿瘤病理坏死率评估以外的重要评价手段,随着核磁共振技术的发展,尤其是肿瘤血管成像等三维技术的临床应用,对临床医生在术前判断能否选择保肢有重要意义。

### 3 合并病理性骨折对骨肉瘤手术策略的影响

由于骨肉瘤出现病理性骨折后巨大的血肿会导致肿瘤细胞污染周围软组织、血管神经,以往视为保肢的禁忌证。目前关于骨肉瘤合并病理性骨折的研究报道不多,且缺乏多中心、大标本的长期观察病例研究。Bacci 等<sup>[24]</sup>的研究证实了有效的化疗可以使骨肉瘤病理性骨折愈合,尤其在儿童患者。病理性骨折不愈合,表明肿瘤对化疗不敏感,需要更为广泛的切除,如超关节的根治性截肢。同时骨肉瘤患者病理性骨折组与非骨折组的预后无明显差别。江淮等<sup>[25]</sup>对 4 例合并病理性骨折的肢体骨肉瘤采取保肢治疗后超过 18 个月的随访其中 3 例无瘤存活。因此,尽管现今尚无法对肢体骨肉瘤合并病理性骨折能否保肢形成共识,但有限的资料显示在规范的新辅助化疗的支持下,选择对化疗敏感的病例进行保肢手术可行。

### 4 展 望

随着肢体骨肉瘤保肢技术的发展,以及患者保肢意愿的持续上升,寻求对术前化疗效果的无创、简洁、重复性好的动态评价将成为今后研究的重点;建立有效的肿瘤随访机制,多中心、大样本病例分析,将极大提升我国骨肉瘤诊疗的整体水平。

综上所述,不断提高我国骨肉瘤的规范化新辅助化疗支持下的手术治疗治疗,建立有效的肿瘤随访机制,将极大提升我国骨肉瘤诊疗的整体水平。对新辅助化疗以及如何评价化疗效果的客观、重复性好、无创简洁的方法尚有待进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] 朱忠胜,张春林. 骨肉瘤保肢和截肢[J]. 国际骨科学杂志,2012,33(2):124-125.
- [2] Smith BR,Stabile BE. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very young[J]. Arch Surg,2009,144(2):506-510.
- [3] Marina N,Gebhardt M,Teot L,et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma[J]. Oncologist,2004,9(4):422-441.
- [4] Bacci G,Longhi A,Fagioli F,et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities:27 year experience at Rizzoli Institute,Italy[J]. Eur J Cancer,2005,41(18):2836-2845.
- [5] 夏贤良,杨迪生,范顺武,等. 骨肉瘤的治疗 117 例回顾[J]. 中华骨科杂志,1994,14(2):79-82.
- [6] 牛晓辉,才樵伯,张清,等. II B 期肢体骨肉瘤 189 例综合治疗临床分析[J]. 中华外科杂志,2005,43(24):1576-

- 1579.
- [7] 谭平先,雍碧城,沈靖南,等. 413 例骨肉瘤化疗、手术和预后的 10 年随访研究[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志,2011,3(4):256-262.
- [8] Bramer JA,ven-Linge JH,Grimer RJ,et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma;a systematic review[J]. Eur J Surg Oncol,2009,35(10):1030-1036.
- [9] Pakos EE,Nearchou AD,Grimer RJ,et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma;an international collaboration[J]. Eur J Cancer,2009,45(13):2367-2375.
- [10] Kim MS, Lee SY, Lee TR, et al. Prognostic nomogram for predicting the 5-year probability of developing metastasis after neo-adjuvant chemotherapy and definitive surgery for AJCC stage II extremity osteosarcoma[J]. Ann Oncol,2009,20(5):955-960.
- [11] Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation;a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients[J]. J Bone Joint Surg Br,2008,90(6):786-794.
- [12] Coorin AM,Schwartzentruber DJ,Devidas M,et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma:Pediatric Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol,2003,21(8):1574-1580.
- [13] Ayan I, Kebudi R, Ozger H. Childhood osteosarcoma; multimodal therapy in a single-institution Turkish series [J]. Cancer Treat Res,2010,152:319-338.
- [14] Arpacı F, Ataergin S, Ozet A, et al. The feasibility of neo-adjuvant high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with non-metastatic high grade localized osteosarcoma:results of a phase II study[J]. Cancer,2005,104(5):1058-1065.
- [15] Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T, et al. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma a Study Group (COSS) trials[J]. Pediatr Blood Cancer,2006,47(1):42-50.
- [16] Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma;a study of the European Osteosarcoma Intergroup[J]. Lancet,1997,305(9082):911-917.
- [17] Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with highdose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity;a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups[J]. J Clin Oncol,2005,47(1):42-50.
- [18] Lewis IJ, Weeden S, Machin D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma[J]. J Clin Oncol,2000,18(24):4028-4037.
- [19] 柳剑,郭卫,杨荣利,等. 国人骨肉瘤化疗坏死率及体积变化与预后的关系[J]. 中国骨肿瘤骨病,2008,7(6):328-331.

确地测出真正想测的东西<sup>[7]</sup>。心理测试主要包括以下几方面的测试。

**3.3.1 智力测试** 包括注意力、观察力、思维力、想象力、记忆力等能力的测试。医务工作者,需要掌握渊博的知识和精益求精的技术,由此,智力测试必不可少。“斯坦福-比奈量表”是现在世界上最为常用的标准测试表之一,医院可以把它作为应聘者测试工具。

**3.3.2 创造力测试** 创新能力是人的能力中最重要、最宝贵、层次最高的一种能力。医院人才属于知识型人才。知识创新能力是知识型员工最主要的特点<sup>[8]</sup>。美国心理学家吉尔福特与他的同事们,专注于创造力理论的研究,经过多年的探索,编制了一套完整的创造力的测试方法,讲究领域宽阔、思维四射。如测试要求,指出一个物品有多少用途,设计用途之外还有多少替代用途;说出一道题目有多少种解答方法,形象的抽象的都行;说出不同事物在发展过程中的相关性和相关程度;说出事物发展受不同因素影响而发生的远程联想等。吉尔福特创造力测试的理论和方法,给现代医院管理者提供了一种思路,为遴选优秀人才指明了一条捷径<sup>[9]</sup>。

**3.3.3 价值观测试** 价值观指一个人对事物有无价值和价值大小的最根本的看法。价值观是一个人思想和精神的核心,它决定了应聘者能否在医院安心的、高效的工作。所以必须对医院应聘者进行价值观的测试,看他们觉得医院工作是否是有价值的,是否是有意义的,是否值得付出相比于其他工作更多的休息时间,承担更大的社会责任。只有在这些最根本的问题上得到肯定的答案,才有可能做到人、岗匹配,医院招聘工作有效性才能提高。

**3.3.4 人格测试** 人格主要是指一个人所具有的与他人相区别的独特而稳定的思维方式和行为风格。人格测试可以大体的了解应聘者对工作角色、工作职责和工作环境的态度,进而了解其是否胜任招聘岗位的工作。当然,特定的人格类型并不是从事特定职业的先决条件,同一种职业可容纳多种人格类型的人。因此,对人格的测量与评价并不能提供人格与职业间关系,不能单独使用此类测试进行选人,而通常与职业兴趣测试结合使用。单独使用人格测试做选人预测,其预测有效性一般不高。

**3.3.5 职业兴趣测试** 一般来说,医院的招聘人员注重应聘者“能做”什么和将要做什么,易忽视应聘者“愿意做”什么<sup>[10]</sup>,即职业兴趣。职业兴趣测试是能力倾向的一种测试,以此揭示应聘者想做什么或者喜欢做什么,从而预测应聘者在医院工作

获得成功的可能性,或者筛除没有成功可能性的人。兴趣是事业成功的先导,只要一个人对医院工作有着浓厚的兴趣,就有理由相信他在工作岗位上可以圆满的完成本职工作,比其他没有兴趣的人做得更好。在职业生涯中,也会取得更大的成就。

从某种意义上讲,人才资源管理已经变成成为战略人才资源管理<sup>[11]</sup>。其对组织起着重大的战略支撑作用。而招聘是人力资源管理的第一环节,也是关键环节,必须首先做好选才工作,这是育才,用才的基础<sup>[12]</sup>。医院人才招聘过程中,应做好科学的岗位分析,鼓励应聘者加深对医院的了解,同时基于胜任力进行全面、深入的测评,从而提高人岗匹配度,提高招聘的有效性,为医院做出应有的贡献。

#### 参考文献:

- [1] 徐向天,钱疆. 基于胜任力的医院人才招聘与选拔体系的构建与应用[J]. 中国医院,2011,15(8):46-48.
- [2] 杨梅. 医院人才招聘工作存在的问题及对策[J]. 中国卫生质量管理,2008,8(6):45-46.
- [3] 贾应生. 胜任力模型在员工选拔与培训中的应用研究[D]. 天津:天津大学,2010.
- [4] 蒲皆秀,丁强,贺丽娟. 多种测评方法在医院招聘中的应用[J]. 江苏卫生事业管理,2010,21(6):47-48.
- [5] 荣洁. 企业招聘中人岗不匹配问题分析及解决策略[J]. 菏泽学院学报,2011,33(4):137-139.
- [6] 浦建芬,孙建平. 提高人员招聘有效性的思考与对策[J]. 中国卫生人才,2012,13(3):82-83.
- [7] 兰希同. 三大选拔人才方式比较[J]. 管理与财富,2008,19(11):178-179.
- [8] 刘长久,柳萍. 基于医院人才特殊性的招聘管理[J]. 中国医院管理,2010,30(8):40-41.
- [9] 方军. 心理测试方法在企业人力资源管理中的应用[J]. 人力资源管理,2012,6(4):129-130.
- [10] 许春雁,白雪梅. 做好招聘工作,为医院人力资源管理夯实基础[J]. 新疆医学,2011,41(2):125-126.
- [11] 凌巧. 基于战略人力资源管理的招聘应用研究[D]. 江苏:河海大学,2010.
- [12] 朱志忠,赵福荣,王文志. 人力资源管理创新与医院发展[J]. 中国医院,2008,11(7):54-56.

(收稿日期:2012-11-01 修回日期:2013-01-15)

(上接第 1425 页)

- [20] 黎承军,吴苏稼,施鑫. 骨肉瘤患者化疗后肿瘤坏死率与预后相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(11):1001-1005.
- [21] 韩纲,王岩,毕文志,等. 四肢骨肉瘤新辅助化疗后影像学表现与大体标本的相关性研究[J]. 军医进修学院学报,2010,31(11):1074-1076.
- [22] Reddick WE, Wang S, Xiong X, et al. Dynamic magnetic resonance in aging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma [J]. Cancer, 2001, 91(12):2230-2237.
- [23] Uhl M, Sauereissig U, Koehler G, et al. Evaluation of

tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcoma [J]. *Pediatr Radio J*, 2006, 36(12):1306-1311.

- [24] Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Non metastatic osteosarcoma of the extremity with pathological fracture at presentation [J]. *Acta Orthop Scand*, 2003, 74(4):449-454.
- [25] 江淮,吕建军,谢威,等. 新辅助化疗结合保肢手术治疗合并病理性骨折的骨肉瘤[J]. 临床骨科杂志,2008,11(3):236-238.

(收稿日期:2012-12-17 修回日期:2013-02-09)