

随淋巴结转移^[4,5]。不论是手术后,还是转移性、复发性胃癌,常需多次全身化疗。胃癌化疗方案的选择,依据目前的循证医学证据,对于基层医院,较多均采用价廉、疗效较好的ECF方案:即EPI 60 mg/(m²·d),d₁,5-FU 600 mg/(m²·d),静脉滴注,24 h,d₁₋₅;DDP 70 mg/(m²·d),d₁,每3周1次。至少化疗4~6周期。本方案中顺铂(DDP)≥50 mg/m²、表柔比星(EPI)≥60 mg/m²均为高度致呕性化疗药;则≥90%的化疗患者有急性呕吐发生;且顺铂在用药后48~72 h呕吐达到最高峰并持续6~7 d^[6],促使发作性、突发性及迟发性呕吐等的发生,甚至条件性、难治性呕吐也随之发生,治疗的依从性差,甚至使有效的抗肿瘤治疗中断,病情发展、恶化以及住院时间延长,医疗费用增加等。再者,对于胃本身罹患癌症,化疗无疑使胃肠道反应尤其严重。如何较好地防治恶心呕吐是保证化疗顺利进行的关键。目前尚无单一的止吐药物能够在化疗不同阶段控制恶心、呕吐^[6]。呕吐发生机制主要为各种因素通过乙酰胆碱、多巴胺、组织胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和5-HT等递质刺激外周感受器下呕吐中枢引起^[7]。常用于止吐的药物如格拉司琼、恩丹司琼等对急性呕吐完全控制率为50%~60%,而对于突发性、发作性及迟发性呕吐等疗效欠佳。且单独使用格拉司琼用量较大,费用高;在使用过程中产生头痛、头晕、便秘、腹泻、腹部不适、血清转氨酶增高 etc 副作用,并随剂量增大而增加。故笔者采取联合使用格拉司琼+甲氧氯普胺+地西洋,以控制铂类等高致呕性化疗药物所致的急性、发作性、突发性以及迟发性呕吐,是运用了格拉司琼的高效、高选择性5-羟色胺受体拮抗剂的中枢性镇吐作用,甲氧氯普胺的抑制延髓催吐化学感受区,促进胃泌素分泌和排空、减少胆汁反流的作用以及利用地西洋的镇静、抗焦虑、改善不安及紧张情绪等作用。三药联用则在呕吐不同的作用点上发挥协同作用,加强了止吐效果。另外,也因加用地西洋,让患者遗忘对呕吐反应的

记忆、恐惧,从而显著减少条件性呕吐及难治性呕吐的发生,消除对下一个化疗周期的恐惧心理,提高化疗的依从性。三药联用可减少格拉司琼用药剂量、使用频率,并降低治疗成本,明显减少其不良反应。

综上所述,格拉司琼联用地西洋、甲氧氯普胺能减轻肿瘤化疗急性发作期间的呕吐以及控制延迟阶段的呕吐,使止吐治疗始于化疗之前并覆盖于整个急性、迟发性阶段,对具有高度致呕性药物的恶性肿瘤的化疗,有强效的近期和远期镇吐效应。且治疗的依从性好,住院时间短以及经济、高效、安全性高,适合临床推广应用。

参考文献

- 1 Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach [J]. Support Care Cancer, 2000, 10(7):519-522.
- 2 詹友庆,李威,孙晓卫,等.胃癌外科治疗的远期疗效研究[J].中华外科杂志,2005,43(17):1109.
- 3 詹友庆,孙晓卫,李威,等.影响根治术后胃癌的多因素分析[J].癌症,2005,24(5):596.
- 4 Papachristou DN, Shiu MH. Management by en bloc multiple organ resection of carcinoma of the stomach invading adjacent organs [J]. Surg Gynecol Obstet, 1981, 152(3):483.
- 5 Shiu MH, Papachristou DN, Kosloff C, et al. Selection of operative procedure for adenocarcinoma of the midstomach. Twenty years experience with implications for future treatment strategy [J]. Ann surg, 1980, 192(2):730.
- 6 潘宏铭,徐农.化疗毒副反应及其处理原则.肿瘤内科疾病临床治疗与合理用药[M].北京:科学技术文献出版社,2007,2:96.
- 7 Kovacs AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting [J]. Drugs, 2000, 59(2):213-243.

[收稿日期 2009-10-12][本文编辑 刘京虹 吕文娟(见习)]

经验交流

新辅助化疗结合保肢手术治疗肢体骨肉瘤 33 例分析

袁华军

作者单位: 537000 广西,玉林市骨科医院

作者简介: 袁华军(1958-),男,大专,副主任医师,研究方向:骨关节疾病诊治。E-mail: ylgk-12@163.com

【摘要】 目的 探讨新辅助化疗结合肢体保肢手术治疗骨肉瘤的临床疗效。方法 对33例四肢骨肉瘤患者进行保肢治疗,其中21例完成术前、后新辅助化疗;10例因各种原因未能完成术后化疗。按Enneking分期,ⅠB期5例,ⅡA期7例,ⅡB期19例。施行人工关节置换术15例,瘤段截除灭活再植术11例,异体骨移植5例。所有病例均做切除标本病理切片的坏死率评估。结果 随访时间9~78个月,平均36个月。肢体功能重建评估优9例,良15例,可5例,差2例,优良率72.7%。结论 保肢手术结合新辅助化疗是治疗肢体骨肉瘤的比较理想的方法,有效的术前化疗是保肢成功的关键,坚持术后化疗是预防肺转移的有效措施。

[关键词] 骨肉瘤治疗; 新辅助化疗; 保肢手术

[中图分类号] R 738.1 [文献标识码] B [文章编号] 1674-3806(2010)03-0270-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.03.25

New adjuvant chemotherapy combined with limb salvage surgery for limb osteosarcoma: analysis of 33 cases

YUAN Hua-jun. Yulin Orthopedic Hospital, Guangxi 537000, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical curative effect of new adjuvant chemotherapy combined with limb salvage surgery for limb osteosarcoma. **Methods** Thirty-three patients with limb osteosarcoma were treated by limb salvage. Among those patients, new adjuvant chemotherapy before and after surgery were completed in 21 patients. And because of various reason, the chemotherapy can not be completed in 10 patients after operation. According to Enneking Staging, II A stage was 7 patients; II B stage 19; I B stage 5. **Results** The follow-up time was 9 ~ 78 months, with an average of 36 months. The limbs function reconstruction valuation demonstrated, excellent in 9, good in 15, fair in 5, poor in 2, the excellent and good rate was 72.7%. **Conclusion** Combined limb salvage surgery with new adjuvant chemotherapy is the more ideal treatment method for osteosarcoma. The valid chemotherapy before the surgical operation is the key of the successful limb salvage.

[Key words] Osteosarcoma; New adjuvant chemotherapy; Limbs salvage surgery

骨肉瘤好发于青少年,其恶性程度高、死亡率高。骨肉瘤患者5年生存率的提高归功于化疗疗效的提高^[1]。采用术前术后化疗联合外科手术,可使骨肉瘤的治愈率达60%~70%,90%以上的骨肉瘤患者可保肢^[2]。保肢术后78%的骨肉瘤患者对肢体功能满意^[3]。我院从2002-01~2008-06对33例四肢骨肉瘤进行保肢治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组33例,男19例,女12例;年龄12~45岁,平均年龄20.3岁。股骨远端19例,肱骨近端3例,股骨近端4例,胫骨近端7例。按Enneking分期, I B期5例,IIA期7例, IIB期19例。

1.2 化疗方法及观察指标 遵循多药联合用药原则、新辅助化疗原则和剂量强度原则制定了由大剂量异环磷酰胺(IFO)、氨甲喋呤(MTX)、顺铂(CDP)和阿霉素(ADM)新辅助化疗方案,采用术前及术后大剂量新辅助化疗。术前采用IFO(15 g/m²)、MTX(12 g/m²)、CDP(120 mg/m²)、ADM(75 mg/m²),术后接受2个疗程的DOX(90 mg/m²),3个疗程的大剂量IFO、MTX和CDP(120~150 mg/m²)化疗。术前化疗1个疗程19例,2个疗程14例;术后完成化疗1个疗程2例,2个疗程17例,3个疗程14例。化疗后自觉疼痛症状消失、肿瘤局部皮温下降、体积缩小、质地变硬、水肿消退、邻近关节活动增加;实验室检查碱性磷酸酶下降;X线片显示肿瘤不同程度缩小与成骨增加表示有效。本组切除标本病理切片的肿瘤细胞坏死率≥90%者22例,平均肿瘤细胞坏死率为79%。不良反应观察:不良反应主要为造血功能损害、消化道反应和I、II级肾功能损害。其中造血功能损害I级损害21例(63.6%), II级9例(27.3%), III级3例(9.1%)。消化道反应I级11例(33.3%), II级16例(48.5%), III级5例(15.2%)。肾功能损害17例(51.5%),其中I级损害15例(88.2%), II级2例(11.8%)。肝功能损害19例(57.6%),其中I级损害17例(89.5%), II级2例(10.5%)。脱发I级损害2例(6.1%), II级17例

(51.5%), III级14例(42.4%)。全组无IV级不良反应。

1.3 手术方式 根据Enneking手术切除边缘标准评估肿瘤切除范围,达到广泛切除者27例,因毗邻重要血管神经束而仅达边缘切除者6例。肿瘤广泛切除后行定制型人工关节置换术17例,均个体化设计,包括铰链式、轴心式膝关节,可调式儿童(膝)半/全关节,肿瘤型全髌关节及肱骨头。其中带上段人工肱骨的人工肱骨头置换3例,带上段人工股骨的人工全髌置换3例;人工股骨及人工股骨头置换1例;中下1/3人工股骨置换2例;带人工股骨和带人工胫骨的人工全膝关节置换8例,其中7例带人工胫骨的人工全膝关节置换施行了腓肠肌内侧头翻转肌瓣覆盖人造胫骨和膝部假体。瘤段切除灭活再植术11例,采用肿瘤骨广泛切除后,清除瘤骨上所有肿瘤组织,并打通髓腔,取下所需植回的瘤骨长度,用95%酒精浸泡60 min,或60~65℃的盐水中浸泡30 min,灭活后采用配合骨水泥和金属假体或交锁髓内钉、钢板螺钉等内固定重建骨干缺损。冷冻大段同种异体骨移植5例。骨瘤段切除长度最短15 cm,最长23 cm。

2 结果

术后发生并发症7例,皮肤坏死1例,切口感染3例,定制型人工关节断柄1例,给予重新更换假体。瘤骨灭活再植后骨不愈合1例,给予重新植骨。异体骨移植发生异体骨骨折1例,给予钢板固定。本组33例术后均得到随访,随访时间6~78个月,平均36个月。局部复发3例,其中2例股骨远端骨肉瘤术后1年出现复发,改行截肢术;1例胫骨近端骨肉瘤术前化疗效果不理想,保肢后出现复发。肺转移1例,为术后未能坚持化疗者。保肢成功29例(87.9%)。33例经临床及影像学检查,按Enneking肢体肌肉骨骼系统肿瘤外科治疗重建术后功能评定标准进行评定,结果为优9例,良15例,可5例,差2例,优良率72.7%。生存率:本组33例患者中获得随访时间在1年之内33例;在2年之内30例;在3~5年之内28例;5年以上23例,有2例地址更改未获随访。1年生存率96.9%(32例),2年生存率90.9%(30例),3年

生存率 81.8% (27 例), 4 年生存率 75.8% (25 例), 5 年生存率 63.6% (21 例)。5 年中死亡 10 例。

3 讨论

3.1 新辅助化疗的概念是 Rosen 于 1979 提出的, 目的是术前及时化疗杀灭微小转移灶, 最大可能地控制原发灶, 以利于肿瘤的局部切除; 确定肿瘤对化疗的敏感性, 调整不敏感者的术后化疗方案, 以提高无瘤生存率。化疗的坏死率是判断无瘤生存率的主要依据, 坏死率越高, 无瘤生存率也就越高。目前, 结合化疗的综合治疗已成为骨肉瘤的标准治疗手段。常用药物和方案: 目前采用较多的是以大剂量氨甲喋呤 (MTX) 和四氢叶酸钙 (CF) 解救疗法为主的联合用药, 其他常用的药物包括异环磷酰胺 (IFO) 及阿霉素 (ADM) 和长春新碱等。所谓大剂量氨甲喋呤是指 MTX 的用量 $> 9 \text{ g/m}^2$ 。对于骨肉瘤的病人 MTX 一般的单次剂量在 $3 \sim 5 \text{ g/m}^2$ 以上, 甚至达到 10% 以上。

3.2 新辅助化疗强调术前大剂量化疗的重要性及根据术后肿瘤坏死率的高低决定术后化疗方案。有效的术前大剂量化疗不但可以消灭远处的转移灶, 还可以使原发灶内的肿瘤细胞坏死, 瘤体缩小, 水肿消退, 形成界限清楚的假包膜, 获得较为安全的外科切除边缘^[2]。本组 33 例术前采用 1~2 个疗程 (4~8 周) 大剂量化疗, 除 2 例外, 其余 31 例均出现不同程度的瘤体缩小, 水肿消退, 影像学显示出肿瘤内钙化或骨化。其中 29 例骨肉瘤化疗前碱性磷酸酶明显升高, 而化疗后有不同程度下降或恢复正常。坚持术前大剂量化疗的同时, 术中须采用最佳外科边界完整切除肿瘤。由于化疗可以缩小肿瘤的外科边界, 临床证明在此基础上对肿瘤实施广泛切除, 也可以达到局部根治的目的。但是 Bacci 等^[4]认为增加术前化疗剂量并不能提高组织坏死率和存活率, 术前化疗的组织坏死程度可能受肿瘤组织对化疗遗传敏感性的影响, 并非增加化疗剂量所能改变; 认为 MTX 剂量与肿瘤组织的反应没有相关性, 肿瘤组织坏死率与化疗药物剂量关系甚微, 而与组织类型有关。因此, 加大药物剂量并不能提高肿瘤坏死率, 亦不能改善最终疗效。同时骨肉瘤中组织学化疗反应差的约占 30%, 如对此类患者实施新辅助化疗, 将增加化疗的毒副作用, 并延迟肿瘤的手术切除, 有发生转移的危险。化疗引起的毒性反应非常普遍, 严重者甚至导致死亡, 文献报道并不少见。因此, 我们认为在选择化疗剂量时, 大剂量的用药原则不变, 但应根据个人对毒副作用承受能力的不同来确定剂量可能更好。可以避免因毒性反应而导致的死亡发生。本组 33 例采用大剂量化疗, 均出现毒性反应, 根据具体情况对化疗剂量进行增减, 无一例因化疗的毒性反应造成死亡。

3.3 切除的范围应包括肿瘤的实体、包膜、反应区及其周围正常组织, 也就是在正常组织中完整切除肿瘤。对于高度侵袭性肿瘤, 未进行化疗或化疗不敏感者, 截骨平面应在肿瘤边缘以外 6cm, 软组织切除范围应在肿瘤以外 2~3 cm; 对化疗敏感者截骨平面应在肿瘤边缘以外 3 cm, 软组织可在病灶外 1 cm。MRI 扫描对决定髓腔病变及软组织浸润范围是一

项可靠的检查方法, 能判定骨肉瘤髓内范围和截除平面。其横断面成像能明确肿瘤、骨、软组织、神经血管的解剖关系。本组 13 例术前均根据 MRI 扫描结果确定截骨平面及软组织切除范围。

3.4 同种异体冷冻骨因具有良好的骨组织自然结构、形态、强度、骨诱导能力、极低的免疫活性以及与宿主骨较强的愈合能力等优点, 故可用于修复瘤段骨截除后的骨缺损, 以重建关节功能。但由于骨肉瘤患者施行异体骨移植重建后的活化替代过程很慢, 大段异体皮质骨很难达到完全替代, 且术后关节面可出现退变与吸收, 骨的强度及与自然骨的愈合有限, 术后感染发生率为 10%~15%^[5]。黄南翔等^[6]对 55 例四肢骨肉瘤患者, 采用肿瘤广泛边缘性切除、大段冷冻同种异体骨移植修复重建骨缺损的保肢治疗, 5 年存活率为 59.2%。除 5 例不愈合外, 异体骨与宿主骨间的骨性愈合率为 89.8%, 认为仍是四肢骨肉瘤保肢技术的较为理想的方法。有学者^[7]主张采用同种异体骨复合型假肢置换术, 主要通过髓腔柄获得稳定。同种异体骨复合型假体的优点在于同种异体骨与宿主骨有愈合能力, 因而可减少宿主骨与假体连接处的旋转应力, 同种异体骨可提供良好的组织附着, 有利于膝关节稳定。同种异体骨复合型假体的缺点包括有潜在的骨折、感染、传染病感染、骨不连、畸形愈合和再吸收等。

3.5 定制型假体具有标准化组件系统, 术者可根据患者具体情况选择大小合适的组件, 可以最大限度的对骨肿瘤进行切除。定制型假体具有稳定性好, 术后可早日负重等优点。膝关节假体是所有假体中安装较复杂, 而且重建后应有良好的软组织覆盖是关节重建成功的关键。利用腓肠肌肌侧头翻转肌瓣覆盖人造胫骨和膝部假体, 并利用此肌瓣重建髌韧带, 可以较好的满足组织覆盖的要求。定制型膝关节假体包括铰链式, 旋转铰链式假体与骨水泥固定的旋转铰链式假体。早期的假体均采用固定铰链, 后期出现旋转铰链式假体, 由于旋转铰链更符合膝关节的生理特点优于固定铰链; 而骨水泥固定的旋转铰链式假体患者能较早进行功能锻炼, 是优于非骨水泥关节的主要原因。

3.6 保肢术虽然取得了很大的进步, 但仍然有很多并发症。Springer 等^[8]报道采用旋转铰链式假体植入治疗 58 例 (69 膝) 患者并平均随访 75.2 个月, 结果有 23 例 (32%) 患者至少发生一次并发症, 9 个膝关节接受二次手术; 最常见的并发症为深部感染 (14.5%), 其次为伸膝功能障碍 (13%), 假体功能障碍 (10%); 尽管存在并发症, 但患者的满意率仍普遍较高 (81% 较满意和非常满意)。本组共出现各种严重并发症 7 例。常见的并发症除肿瘤局部复发外, 感染是保肢术后最凶险的并发症, 一旦发生严重感染, 多数以截肢告终。感染发生在肿瘤切除后行重建术的病例较多, 其主要原因与术前化疗抵抗力下降, 肿瘤切除术后大段骨缺损、植入物的异物反应和局部软组织的覆盖不够以及引流不畅等因素有关。多数于术后 1~3 月内发生, 本组 3 例出现在术后 2 个月, 因感染不严重, 经抗炎、局部处理后治愈。此外, 骨不愈合、移植骨骨折和人工假体折断与松动也是常见并发症。

3.7 保证生命是治疗骨肉瘤的主要目的,并在此基础上保肢,以提高生活质量为目的进行术式的选择。由于新辅助化疗的开展及肿瘤关节与手术的进步,恶性骨肿瘤更多的采用保肢手术,并成为主要的手术方式。其主要目的是尽量切除肿瘤,避免局部复发,并且尽可能多的保留肢体功能。对关节周围的肿瘤切除后行人工关节置换术可获得良好的功能。如果肿瘤没有造成严重的骨破坏,可切除肿瘤骨段,行灭活再植,以保留肢体功能。一般认为肿瘤侵犯重要血管神经、肿瘤无法完整切除、骨骼未成熟、病理性骨折、肿瘤远处转移、皮肤条件差、感染等均为保肢手术的禁忌证。骨肉瘤患者是否采取保肢治疗,关键在于能否完整切除肿瘤。Bacci等^[9]认为,若骨肉瘤患者有足够的外科手术边界,可行保肢治疗,反之则应考虑截肢。对于一个骨肉瘤患者,是施行截肢还是保肢手术,还要看肿瘤的分期与肿瘤对化疗的反应,尤其是后者更为重要^[10]。选择何种保肢方法,主要取决于肿瘤的范围、后续的治疗、患者的经济状况和愿望,而掌握好手术适应证和禁忌证是直接影响疗效及生存率的关键。

参考文献

- 1 Wafa H, Grimer RJ. Surgical options and outcomes in bone sarcoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(2):239-248.
- 2 Picci P. Osteosarcoma (Osteogenic sarcoma)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2(1):6.
- 3 Mayilvahanan N, Paraskumar M, Sivaseelam A, et al. Custom megaprosthesis replacement for proximal humeral tumors[J]. *Int Orthop*,

2006, 30(3):158-162.

- 4 Bacci G, Forni C, Ferrair S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of extremity: intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25(11):845-853.
- 5 Matejovsky Z Jr, Matejovsky Z, Kofranek I. Massive allografts in tumour surgery[J]. *Int Orthop*, 2006, 30(6):478-483.
- 6 黄南翔,屠重祺,段宏,等. 冷冻大段同种异体骨移植四肢骨肉瘤保肢治疗 55 例临床分析[J]. *华西医学杂志*, 2007, 22(1):91-92.
- 7 Chen WM, Chen TH, Huang CK, et al. Treatment of malignant bone tumours by extraorporeally irradiated autograft-prosthetic arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(8):1156-1161.
- 8 Springer BD, Hanssen AD, Sim FH, et al. The kinematic rotating hinge prosthesis for complex knee arthroplasty[J]. *Clin Orthop*, 2001, 392(3):283-291.
- 9 Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years, outcome in 34 cases treated with adriamycin, cisplatin and ifosfamide between 1984 and 1999[J]. *Acta Orthop*, 2007, 78(3):377-384.
- 10 张鹤宇,罗先正,王志义,等. 骨肉瘤保肢与截肢疗法(附 31 例分析)[J]. *中华外科杂志*, 1997, 35(9):557-560.

[收稿日期 2009-10-13][本文编辑 谭毅 韦颖(见习)]

经验交流

合并颅脑损伤四肢骨折的治疗探讨

黄春吉, 黄富运

作者单位: 531400 广西,平果县人民医院骨科

作者简介: 黄春吉(1969-),男,研究生学历,医学学士,副主任医师。研究方向:创伤骨科,脊柱外科疾病诊治。E-mail:pgxhcj@163.com

[摘要] 目的 探讨合并颅脑损伤的四肢骨折的治疗方法。方法 对 2003-01~2008-12 收治的 103 例合并颅脑损伤的四肢骨折患者临床资料进行分析,格拉斯哥评分 5~15 分,早期手术内固定治疗 50 例,非手术治疗 53 例,比较两种不同方法的治疗效果。结果 早期手术内固定组术后并发症发生率均低于非手术组,术后骨折复位情况、愈合及脑功能、肢体功能恢复均优于后者。结论 对合并颅脑损伤的四肢骨折患者进行早期手术内固定,可显著降低死亡率,减少并发症的发生,有利于脑功能的恢复;恰当的局部处理,有利于全身的救治,而且为肢体的功能恢复创造条件。

[关键词] 颅脑损伤; 四肢骨折; 内固定

[中图分类号] R 651.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2010)03-0273-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.03.26

Treatment of extremities fracture with brain injury HUANG Chu-ji, HUANG Fu-yun. Department of Orthopedic Surgery, Pingguo People's Hospital, Guangxi 531400, China