

四肢骨肉瘤保肢治疗指南



扫一扫下载指南原文

中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组

通信作者:林建华, Email: jianhua@126.com; 王臻, Email: wangzhen@fmmu.edu.cn;

胡永成, Email: yongchenghu@126.com

【摘要】 骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤,好发于儿童和青少年,四肢为其主要发病部位。目前,保肢治疗被认为是肢体骨肉瘤的标准治疗方法以及有效的基础治疗手段。我国幅员辽阔,但技术发展不平衡,需要理论涵盖充分、技术指导性强且适用于骨肉瘤治疗领域的保肢治疗指南。因此,本指南从保肢治疗定义、手术方法、疗效评价、术后处理与并发症防治、康复指导与随访建议等方面系统介绍四肢骨肉瘤保肢治疗方法,从而规范和推进保肢手术技术发展,提高保肢治疗成功率。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2019.01.001

Guidelines for limb-salvage treatment of osteosarcoma

Chinese Medical Association Society of Orthopedics Bone Oncology Group

Corresponding author: Lin Jianhua, Email: drhsshu@jianhua@126.com; Wang Zhen, Email: wangzhen@fmmu.edu.cn;

Hu Yongcheng, Email: yongchenghu@126.com

【Abstract】 Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor which usually occurs in children and adolescents, and the limbs are the main site of the disease. At present, limb-salvage therapy is considered to be the standard treatment and effective basic treatment for osteosarcoma. Due to vast territory and unbalanced development of surgical technology, the limb-salvage theoretical and technical guidelines are badly needed. Therefore, this guideline systematically introduces limb-salvage treatment methods for osteosarcoma from the aspects of limb-salvage treatment definition, surgical methods, efficacy evaluation, postoperative treatment and prevention of complications, rehabilitation guidance and follow-up recommendations, so as to standardize and promote the development of limb-salvage surgery techniques and improve the success rate of limb-salvage treatment.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2019.01.001

一、概述

骨肉瘤是最常见的恶性骨肿瘤,好发于青少年,恶性程度高、致残率高,自然病程的五年生存率仅10%~20%。经典型骨肉瘤,即普通骨肉瘤,是最常见的骨肉瘤亚型,发生率占所有骨肉瘤的80%,好发于股骨远端和胫骨近端,转移方式多为血行转移,肺转移常见^[1-2]。

近30年来,国内骨肉瘤的诊断与治疗技术已取得较大进步,新辅助化疗的理念、广泛切除的外科边缘原则和方法已在国内得到推广;外科手术已被认为是原发和复发转移骨肉瘤行之有效的基础治疗手段;经典型骨肉瘤的五年生存率有了显著提高,无瘤生存率可达60%~70%,总生存率达到60%~80%^[3-5];保肢治疗已成为肢体骨肉瘤的标准治疗方法之一,90%的患者可以实施保肢治疗,其保肢成功率达到60%~80%^[3-6]。

对所有可疑骨肉瘤的患者,在活检前应转诊至骨肿瘤诊疗中心或具备专业骨肉瘤诊疗系统的机构,而实施保肢治疗的医院应具备骨肿瘤诊断的影

像、病理、介入等多学科专家团队,具备骨肿瘤专科和具有骨肉瘤化疗经验的肿瘤内科;主诊医生负责落实患者整体治疗计划并与多学科团队协作会诊^[7-8]。

我国幅员辽阔,但地区发展不平衡,需要理论涵盖充分、技术指导性强且适用于骨肉瘤治疗领域的保肢治疗指南。因此,中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组于2018年4月组织学组委员遵循科学性、实用性和先进性原则,共同讨论制定了本指南,其目的是规范和推进骨肉瘤保肢手术技术,提高骨肉瘤保肢治疗成功率。本指南适用于四肢长骨原发经典型骨肉瘤,适用人员包括从事骨肿瘤诊疗的骨科医生、骨肿瘤科医生、肿瘤内科医生和骨肉瘤多学科诊疗团队医生等专业人员。

二、定义

(一)保肢治疗

保肢治疗指经典型骨肉瘤在多学科团队医生共同努力下完成的新辅助化疗、保肢手术和辅助化疗等一系列治疗的总称。保肢治疗的目的是在提

高患者生存率的前提下,减少局部复发,尽量保留良好的肢体功能^[9-11]。

(二)保肢手术

保肢手术指肢体长骨恶性骨肿瘤广泛切除后,经过重建技术恢复骨与关节功能的外科操作。

(三)新辅助化疗

新辅助化疗指恶性骨肿瘤明确诊断后,术前所做的全身化疗^[10-15]。

(四)肿瘤边缘

肿瘤边缘指肿瘤及反应区以外相邻的连续完整的正常组织。外科手术切缘(外科边缘)的设计取决于肿瘤边缘,该边缘具有阻止肿瘤局部侵袭的屏障作用,是判定预后的关键因素^[16-17]。

(五)肿瘤的外科边缘

肿瘤的外科边缘指恶性肿瘤切除标本的实际范围。广泛切除指切除环绕肿瘤反应层以外的正常组织区域。广泛切除后,肿瘤局部控制率可达到90%以上。保肢手术所追求的外科切除是以损失正常组织最小,且获得安全无瘤的外科边缘为目的,以期保留肢体最佳功能^[17-20]。

(六)安全边缘

安全边缘指纵向和(或)横向膜内、髓腔内距离肿瘤边缘3~5 cm的正常骨组织,以及未被肿瘤侵犯的筋膜、肌腱、关节囊、关节软骨、血管神经鞘膜和外膜,镜下无肿瘤组织^[21]。

三、肢体骨肉瘤诊断方法

肢体骨肉瘤的诊断主要依靠临床、影像和病理检查三结合。相对稳定的多学科团队协作参与诊断过程,可以更加准确地做出诊断与鉴别诊断。多学科团队组成与任务分工见表1。化疗前需明确诊断并对肿瘤进行分期。

(一)影像学检查

1.X线片:原发病灶摄正、侧位X线片。

2.CT(增强):病灶和胸部,胸部检查要求薄层+冠状位。

3.MR检查:T1、T2加权及增强MRI。

4.骨扫描:全身+放射浓集区断层。

需要说明的是,PET、CT、MR检查可选择使用^[9]。

(二)活检

治疗前必须活检以明确诊断,提倡粗针穿刺活检^[7-8]。活检时应考虑后期的保肢和重建。活检针道应尽可能靠近预计手术切口附近,并能够在最终手术时连同肿瘤组织一并整块切除,且不要穿越无瘤的解剖间室、关节和神经血管束;对青少年患者活检针道不要穿越骨骺。另外,如为多发病灶,选择容易到达的部位进行活检。

四、肢体经典型骨肉瘤保肢治疗方法

肢体经典型骨肉瘤保肢治疗方法包括新辅助化疗、保肢手术和辅助化疗,具体治疗流程见图1。

(一)新辅助化疗

1.新辅助化疗的目的

控制原发灶,尽早杀灭远处微小转移灶,缩小肿瘤及周围炎性水肿反应区,以利于后续的保肢手术;观察肿瘤对化疗的敏感性,为进一步制定个体化的术后化疗方案奠定基础^[3-4,10-15,22]。

新辅助化疗也存在风险,部分患者接受新辅助化疗后病灶增大和(或)体质下降,导致无法行肿瘤根治术。

2.新辅助化疗的药物使用原则

序贯用药或联合用药,每个患者至少要选用两种以上药物,根据药物说明书,静脉或动脉给药。初次用药按照标准方案的药物剂量计算给药剂量,尽量维持总的药物剂量强度。在严密观察化疗效果的前提下,建议至少用药2个周期;根据所选用的标准方案要求间隔用药。

表1 骨肉瘤保肢治疗多学科医疗团队任务与分工

医疗团队	诊断分期	术前诊疗计划	新辅助治疗	手术	样本评估	术后治疗	辅助治疗	监护随访
肿瘤外科医生	√	√	√	√	√	√	-	√
影像医生	√	√	-	-	√	-	-	√
病理医生	√	√	-	-	√	-	-	-
肿瘤内科医生	-	√	√	-	-	-	√	√
介入或放疗医生	√	√	√	√	-	√	√	√
特定领域专业人员	-	√	-	√	-	√	√	√

注:①诊断分期:影像学评估、活检;②术前诊疗计划:边缘设计、术前栓塞、图像融合、3D打印、假体;③新辅助治疗:术前化学治疗、放疗;④手术:原发肿瘤切除、骨与关节功能重建、血管栓塞、转移病灶切除、皮肤覆盖、血管重建;⑤样本评估:外科边缘、肿瘤坏死率;⑥术后治疗:血栓预防与治疗、围手术期康复;⑦辅助治疗:化学治疗、放疗、心理治疗;⑧监护随访:肿瘤控制、手术后康复、常规监测、数据处理;⑨特定领域专业人员:图像融合、3D打印、假体设计、心理治疗、手术后康复、相关外科

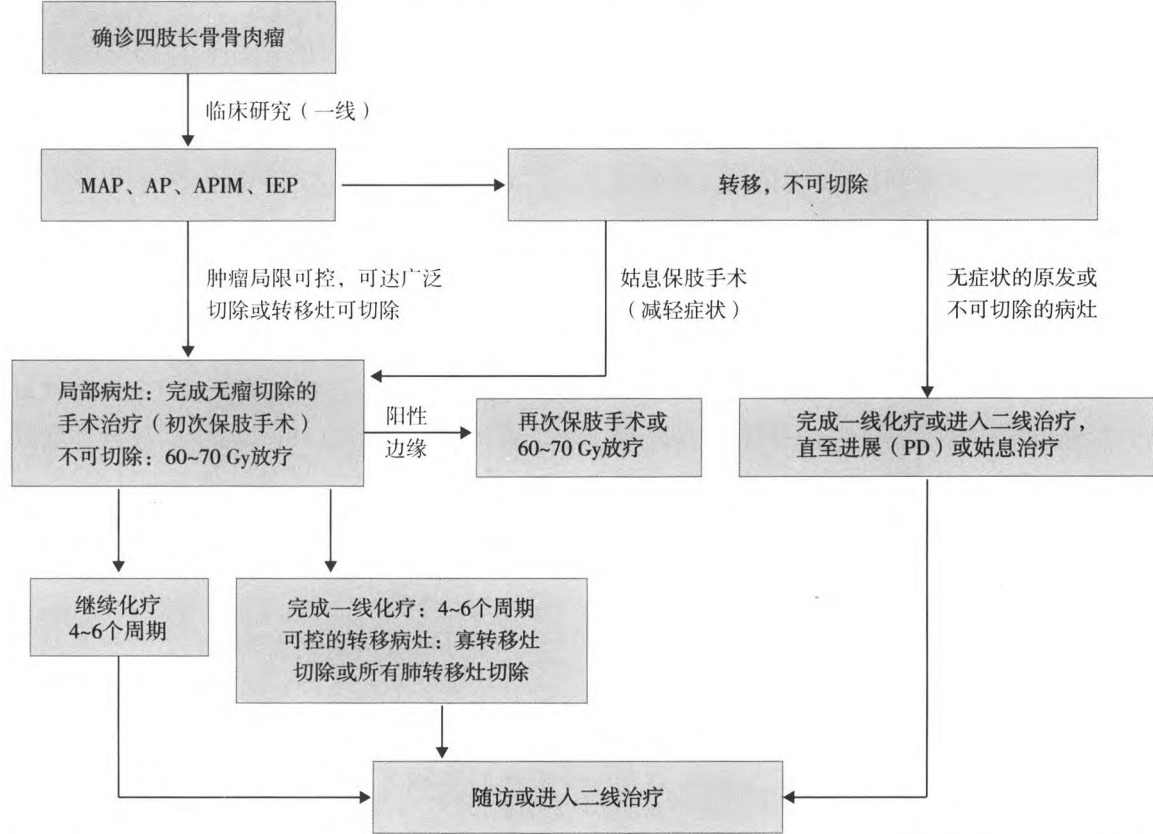


图1 肢体经典型骨肉瘤保肢治疗流程图。一线：包括初始、新辅助、辅助化疗，一般是经过循证医学验证、疗效稳定可靠、大多数专家认可的方案，一线治疗方案不是一成不变的。二线：一线治疗失败所采用的化疗方案，包括复发、难治性或转移性骨肉瘤，疗效有限。MAP、AP、APIM、IEP分别表示不同的新辅助化疗方案

3.新辅助化疗的药物

蒽环类[多柔比星(ADM)、盐酸多柔比星脂质体(PLD)、比柔比星(THP)、表柔比星(EPI)]、铂类[顺铂(DDP)、洛铂(LBP)]、甲氨蝶呤(HDMTX-CF)、异环磷酰胺(IFO)。

4.新辅助化疗的药物使用方案

常用的新辅助化疗方案：①AP(ADM 75 mg/m² d1+DDP 75 mg/m², Q3W)，②MAP(HDMTX 8~10 g/m² d1+ADM 60 mg/m² d1+DDP 75 mg/m², Q3W)，③APIM(ADM 60 mg/m² d1+DDP 75 mg/m²+IFO 1.8 g/m² d1~d4+HDMTX 8~10 g/m² d1, Q3W)，④IEP(EPI 90 mg/m² d1+DDP 100 mg/m² d1+IFO 2 g/m² d2~d4, Q3W)^[23]。

5.化疗后评估

完成新辅助化疗后，应结合临床症状、体征及影像学检查再次详细评估肿瘤情况；建议给药2次以上或至少1个周期后进行评估。

化疗反应好的表现：临床症状减轻、肿瘤的影像学界限较清晰、肿瘤组织出现骨化、肿块缩小^[2,7-8]。化疗反应较好的高级别骨肉瘤患者，如果能达到广泛的外科边界，应首选保肢治疗，因为保

肢手术可以避免致残所导致的心理冲击^[6,24]。而当保肢治疗无法达到足够的外科边界时应进行截肢手术。对出现转移的患者，一般不建议截肢，因为已经达不到根治的目的。

(二)保肢手术

1.术前准备及时机选择

术前应准确分期，推荐使用Enneking和AJCC/UICC分期，目的是指出在某一病变的情况下，预期不同手术的相对危险性。

依据患者的年龄、性别、期望和生活方式，结合肿瘤分期、医生的外科操作技巧、经验和新辅助化疗的疗效，综合多学科(MDT)团队意见完成(表1)。

建议化疗停止3周内实施手术^[25]，化疗期间肿瘤进展超过30%最大径、肿瘤突破假包膜时应停止用药接受手术，以期局部控制肿瘤和缓解症状，外科边缘选择根治切除。

2.保肢手术适应证

保肢手术适应证：①Enneking II A期、对化疗敏感的II B期骨肉瘤及对化疗敏感、转移灶可控的III期骨肉瘤；②化疗反应好的有病理骨折的四肢骨肉瘤；③可以或预期达到广泛切除的外科边缘；④主

要血管神经未受累;⑤全身情况良好,体能状态评分(Karnofsky 评分) >60;⑥有保留肢体及肢体功能的愿望强烈;⑦有良好的软组织覆盖条件^[9,26-28]。

3. 保肢手术肿瘤切除原则

保肢手术肿瘤切除原则是:①将包含肿瘤的骨与软组织完整广泛切除,即完整的正常肌肉软组织袖套、术中肉眼可见厚度不小于 1 cm(基于 MRI),但仍存争议;骨的安全边缘距离在 MRI 显示的肿瘤边缘以远 3 cm^[16,29-31];连同活检切口与活检道周围正常组织与肿瘤作为一个整体整块切除;切除过程严格遵循肿瘤外科学的无瘤原则^[24];主要神经血管束须分离保护,邻近重要血管神经束的手术切缘必须是无瘤切缘(R0,镜下阴性)。②避免局部复发是保肢手术成功的标准^[18-20,32]。③骨与关节重建是在安全边缘基础上的外科治疗,允许多种重建技术联合应用;肿瘤进入骨髓或邻近关节时,关节及关节囊需要切除;需要考虑局部肌瓣转移重建,和足够的正常软组织对伤口进行覆盖。④儿童下肢可以一次性延长 1~1.5 cm,尽量顾及儿童生长发育潜能^[33-35]。⑤建议应用基于数字化技术的手术前设计,有助于肿瘤的精准切除^[30,36-41]。

4. 保肢手术方法

保肢手术允许多种重建技术联合或单独使用,主要方法包括肿瘤型人工关节假体、自体骨或大段异体骨重建以及肿瘤切除部位的软组织重建。

(1) 肿瘤型人工假体

肿瘤型人工假体是最常用的保肢手术重建方法^[26,42-43]。发育成熟的青少年及成人膝关节周围肿瘤切除后建议选用旋转铰链型定制假体或组配假体。另外,应根据患者骨骼基本情况选择骨水泥或非骨水泥固定方式^[43]。股骨上端假体原则上选择双动半髌置换;对于肱骨上端肿瘤,Malawer I 型切除是较常见的外科切除方式,重建假体建议选用半肩假体;其他少见部位选择个体化设计的假体。再有,已经有关于修复性节段或块状金属 3D 打印假体用于保肢治疗的临床研究报告^[36-37],建议在有条件的单位用于临床研究。文献报道,肿瘤型人工假体五年生存率,上肢为 85%~89.7%,下肢为 69%~78.0%;翻修率为 34%~40%^[27,44-45]。

(2) 自体骨或大段异体骨重建

利用自体和(或)同种异体骨重建肿瘤切除后的骨缺损,依靠骨与骨之间的愈合达到长期可靠的骨重建,包括保留关节的重建和关节融合术。

①长节段异体骨移植:其保肢率可达 90%,重

建成功率与重建部位相关,节段移植重建成功率可达 82%~84%^[39]。但该方法存在排异反应、异体骨折、感染、骨不愈合等风险;54%的患者会因为并发症再次手术。目前的临床研究证明股骨下端、胫骨上端的异体骨关节移植会产生更多的并发症(60%),而下肢负重骨骨段移植更有优势^[46]。

②灭活重建:指肿瘤骨段体外或体内灭活后再利用,原位回植;其从广义上被认为是自体骨移植。灭活方法很多,多数无高级别疗效证据;而相对较多的临床证据包括放射灭活和冷冻灭活,其治疗后骨端愈合率为 88%,高于同种异体骨移植,在解剖学匹配、软组织附丽方面具有优势^[47]。但该方法的并发症值得关注,单中心报告感染率为 13%,局部复发率为 9.6%,放射瘤骨灭活再植的骨折发生率为 20%^[48-49]。

③异体骨或灭活骨+人工关节复合体:可以减少异体骨关节移植带来的关节软骨退变的并发症,并有利于软组织附丽;在肱骨上端、股骨上端、胫骨上端的保肢重建中具有优势。该方法的并发症发生率为 23%^[50-53]。

④腓骨移植:推荐带血管游离腓骨复合其他修复材料重建长节段负重骨缺损,特别是对于下肢长骨切除长度超过 15 cm、年龄超过 18 岁的患者,采用异体骨或其他生物材料节段移植时使用复合带血管游离腓骨移植可以明显减少并发症发生率^[54]。异体骨复合带血管游离腓骨成功率为 93.5%,但该方法存在供区手术并发症、异体骨不愈合、异体骨折等风险^[54]。

⑤骨搬运:适应证有限,对于儿童保留骨髓或保留关节的治疗,患者可以获益;长节段的骨搬运可能会发生针道感染、相邻关节活动受限、骨不连等并发症^[46,52]。

(3) 软组织重建

该方法应与骨关节重建同期进行,包括髌韧带重建和附丽、关节囊修复等关节稳定相关的组织结构,建议尽可能一期完成软组织覆盖。

(三) 辅助化疗

保肢手术后的辅助化疗是骨肉瘤治疗的重要组成部分,手术联合新辅助和辅助化疗方案可提高典型骨肉瘤患者的临床疗效^[55]。

辅助化疗的目的是消灭亚临床病灶,减少或推迟远处转移和复发,提高保肢治疗疗效。术后应根据病理标本行肿瘤坏死率测定,同时评估术前化疗方案的疗效,并以此决定辅助化疗方案。需要说明

的是,肿瘤坏死率和影像学评估的结果并不完全相同,对肿瘤坏死率为Ⅲ~Ⅳ级(坏死面积 $\geq 90\%$)的患者,术后辅助化疗可以沿用新辅助化疗方案,而对坏死率为Ⅰ~Ⅱ级(坏死面积 $< 90\%$)的患者,术后辅助化疗需要调整方案,但是否有助于提高总生存率并无定论^[13]。术后辅助化疗一般不少于3周期。

五、儿童保肢手术

(一)保留骨骺保肢术

经过严格选择适应证实施的保留骨骺保肢术10年保肢率达到90%~97%,保留骨骺术后应用美国骨骼肌肉系统肿瘤协会保肢手术疗效评分(musculoskeletal tumor society, MSTS)膝关节功能可达90%以上,最新临床研究报告局部复发率约为7%^[33-34, 56-57]。

该方法适应于儿童骨干或干骺端骨肉瘤,且新辅助化疗有效,骺板和骨骺未被肿瘤累及的患儿。术前应基于MRI评估肿瘤边缘与骺板和骨骺的关系,目前普遍采用San Julian影像学方法判断儿童干骺端骨肿瘤的侵袭情况,其中Ⅰ型为肿瘤与骺板相邻,肿瘤边缘与骺板距离超过2 cm,为绝对适应证;Ⅱ型为肿瘤与骺板距离不足2 cm或相邻;Ⅲ型为骺板与肿瘤部分接触,距离关节端软骨下骨超过2 cm,Ⅱ、Ⅲ型是相对适应证^[58-59]。另外,不建议为了平衡肢体长度而破坏健侧对应的骨骺。

(二)可延长肿瘤型人工关节假体

该方法适用于发育期儿童股骨下端或胫骨上端骨肉瘤切除后的骨缺损,预期残余生长能力 < 4 cm。肢体预期生长能力参照Anderson和Paley方法计算^[35, 47, 60]。

长期回顾性研究显示,该方法有较高的并发症,最常见的是软组织并发症(46%),其次是假体结构故障(28%),感染和无菌松动分别是17%和8%;平均延长4.4次,相关并发症的处理平均2.5次^[59]。

(三)半关节假体置换

该方法适用于年龄不足11岁患儿的股骨下端和胫骨上端骨肉瘤切除后的缺损重建,具有双轴运动轨迹的半膝关节假体理论上可以减少金属假体对于患儿胫骨关节软骨的磨损^[59]。

六、术后处理与并发症防治

任何类型的保肢重建术并发症均不少见,总体发生率可达20%~30%^[45]。慢性疾病状态、全身化疗、营养不足、凝血系统紊乱等可以增加并发症的发生率。同时,重建假体或异体骨等机械或生物学因素也会给保肢治疗带来较高的局部并发症发生

率。严重的假体周围感染及肿瘤局部复发,将导致保肢治疗失败。

(一)感染

保肢术后局部感染风险长期存在,术后感染率为8%~15%,最常见的是葡萄球菌感染^[45]。

1. 异体骨:感染率9%~25%,近期发表的长期临床研究显示,经清创和抗生素治疗后的有效率为18%;72%的病例取出异体骨后使用人工假体重建,再次感染率为12%^[61]。

2. 人工关节假体:下肢肿瘤型人工假体重建后的感染率为8%~10%,大多数的感染发生在术后2年以内,70%的深部感染发生在术后12个月内。一旦发生感染,截肢率为23.5%~87%^[62]。

鉴于新辅助化疗、广泛切除手术、长节段肿瘤型金属假体植入等是造成保肢术后感染的高危因素;因此建议按照Ⅱ类伤口使用抗生素。参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》选择用药。抗生素的使用时间建议以伤口引流时间进行参照,拔除引流管后可停用。

(二)异体骨不愈合及骨折

异体骨不愈合及骨折的发生率分别是12%~63%^[63]和17%~34%^[59],年龄超过18岁、异体骨长度超过15 cm、放射灭菌、单纯髓内针或锁定髓内针固定、骨干部位移植等是其风险因素。复合自体带血管腓骨移植是减少和预防异体骨不愈合及骨折的有效解决途径^[46, 54]。

(三)假体松动与假体机械故障

假体髓针的无菌性松动是股骨下端肿瘤型人工关节置换的主要并发症,发生率为5%~11%,形成原因复杂^[27, 44]。新型的可旋转轴心假体、股骨髓针矢状位弧度、髓针生物固定、生物涂层等技术的应用,使肿瘤型人工假体的髓内固定松动率较单纯铰链型明显减少。

假体机械故障发生率较低,约为3%~6%;假体部件断裂、铰链装置脱位、垫片损坏等均定义为假体机械故障^[27, 43-44, 64-65]。

(四)肿瘤局部复发

保肢治疗存在肿瘤局部复发的风险,局部复发率约为5.4%~10%。骨肉瘤保肢术后局部复发对患者总体生存率有影响,五年无瘤存活率为10%~40%;经典型高级别骨肉瘤术后2年内复发的预后不佳^[19-20, 32]。

多因素分析证明,局部未达到安全的外科边缘、化疗组织学反应不良和化疗期间肿瘤增大是骨

肉瘤局部复发的危险因素^[30-31];截肢和再次保肢手术均可作为保肢手术局部复发的治疗选项,两者长期生存率比较差异无统计学意义^[18,66-67];建议复发病灶切除范围至少超过肿瘤边缘正常组织1 cm^[31];复发病灶>5 cm同时伴有转移病灶是预后不佳的独立因素^[29]。

七、保肢治疗的疗效评价

(一)肢体功能

推荐使用美国骨骼肌肉系统肿瘤协会保肢手术疗效评分系统(MSTS)^[68-69]。该评分系统使用简便,可以较全面地反映患肢和患者整体的功能水平,结果有可重复性和可信性。

(二)肿瘤控制

包括局部与全身控制,推荐使用实体肿瘤的疗效评价标准1.1版,目前无高级别证据。

八、康复指导

(一)功能锻炼

以主动锻炼为主,被动锻炼为辅。除肌腱重建需要局部固定外,术后24 h即可行功能锻炼;应根据手术部位与重建方式决定肢体功能锻炼的具体方法^[70-71]。

(二)与术后化疗的关系

保肢术后的辅助化疗是经典型骨肉瘤治疗的重要组成部分,手术联合新辅助和辅助化疗方案可提高经典型骨肉瘤患者的临床疗效。伤口愈合后即可实施辅助化疗,建议化疗在术后3周内实施。研究显示拖延术后化疗时间,特别是对于新辅助化疗后组织学反应不好的患者,会增加局部复发的风险^[23,72-76]。术后感染急性期、伤口不愈合者不应给予化疗。慢性感染迁延期是否可以实施辅助化疗目前尚无明确指导建议,但可行个体化治疗。

九、随访建议

保肢治疗后第一、二年,每3个月随访1次;第三年,每4个月随访1次;第四、五年,每6个月随访1次;第五年至治疗后十年,每年随访1次^[2]。

四肢骨肉瘤保肢治疗指南编写组人员名单

编写组组长:林建华

编写组副组长:牛晓辉、肖建如、李建民、邵增务、胡永成

编写组成员:郭卫、王臻、沈靖南、董扬、于秀淳、吴苏稼

参与制定人员(按姓氏拼音排序):

白靖平 新疆肿瘤医院

毕文志 解放军总医院

蔡林 武汉大学附属第一医院

蔡郑东 上海市第一人民医院

初同伟 陆军军医大学新桥医院

董扬 上海交通大学附属第六人民医院

郭卫 北京大学人民医院

郭征 空军军医大学西京医院

郝永强 上海市第九人民医院

何洪波 中南大学湘雅医院

胡永成 天津医院

姜亮 北京大学第三医院

黎志宏 中南大学湘雅二医院

李浩森 南方医科大学附属第三医院

李甲振 郑州大学附属第一医院

李建民 山东大学齐鲁医院

李亚平 宁夏医科大学附属第一医院

林建华 福建医科大学附属第一医院

牛晓辉 北京积水潭医院

曲国蕃 黑龙江省肿瘤医院

商冠宁 辽宁省肿瘤医院

邵增务 华中科技大学协和医院

沈靖南 中山大学附属第一医院

汤小东 北京大学人民医院

屠重棋 四川大学附属华西医院

王国文 天津医科大学肿瘤医院

王晋 中山大学附属第一医院

王臻 空军军医大学西京医院

吴苏稼 东部战区总医院

肖建如 海军军医大学长征医院

杨志平 山东大学齐鲁医院

叶招明 浙江大学医学院附属第二医院

尹宗生 安徽医科大学附属第一医院

于秀淳 中国人民解放军九六〇医院

张春林 上海市第十人民医院

张国川 河北医科大学附属第三医院

张清 北京积水潭医院

张伟滨 上海交通大学医学院附属瑞金医院

周勇 空军军医大学唐都医院

编写执笔人员:王臻、林建华、吴苏稼

参 考 文 献

- [1] Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986(204): 9-24.
 - [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)骨肉瘤专家委员会, 中国抗癌协会肉瘤专业委员会. 经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(10): 931-933. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2012.10.016.
- Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)-Osteosarcoma Expert Committee, China Anti-cancer Association-Sarcoma Specialized Committee. Expert consensus on clinical diagnosis and man-

- agement of conventional osteosarcoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 17(10): 931-933. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2012.10.016.
- [3] Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 776-790.
- [4] Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 2004-2011.
- [5] Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma [J]. Cancer, 2012, 118(23): 5888-5893. DOI: 10.1002/cncr.27651.
- [6] Reddy KI, Wafa H, Gaston CL, et al. Does amputation offer any survival benefit over limb salvage in osteosarcoma patients with poor chemonecrosis and close margins?[J]. Bone Joint J, 2015, 97-B(1): 115-120. DOI: 10.1302/0301-620X.97B1.33924.
- [7] Picci P, Vanel D, Briccoli A, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation[J]. Ann Oncol, 2001, 12(11): 1601-1604.
- [8] Benz MR, Tchekmedyian N, Eilber FC, et al. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma[J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(4): 345-351. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832c95e2.
- [9] Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas[J]. Clin Sarcoma Res, 2016, 6:7. DOI: 10.1186/s13569-016-0047-1.
- [10] Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity[J]. N Engl J Med, 1986, 314(25): 1600-1606.
- [11] Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(8): 500-506. DOI: 10.1016/j.clon.2017.04.034.
- [12] Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial[J]. J Clin Oncol, 1987, 5(1): 21-26.
- [13] Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup[J]. Lancet, 1997, 350(9082): 911-917.
- [14] Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 407-414. DOI: 10.1093/annonc/mdl526.
- [15] Rosen G, Murphy ML, Huvois AG, et al. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma[J]. Cancer, 1976, 37(1): 1-11.
- [16] Farid Y, Lin PP, Lewis VO, et al. Endoprosthetic and allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur for bone neoplasms[J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 442: 223-229.
- [17] Bacci G, Ferrari S, Lari S, et al. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy[J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(1): 88-92.
- [18] Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(2): 118-123.
- [19] Bacci G, Longhi A, Cesari M, et al. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients[J]. Cancer, 2006, 106(12): 2701-2706.
- [20] Takeuchi A, Lewis VO, Satcher RL, et al. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(10): 3188 - 3195. DOI: 10.1007/s11999-014-3759-7.
- [21] 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.
- [22] Andreopoulou E, Gaiotti D, Kim E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin HCL (PLD; Caelyx/Doxil): experience with long-term maintenance in responding patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(4): 716-721.
- [23] Assi H, Missenard G, Terrier P, et al. Intensive induction chemotherapy without methotrexate in adult patients with localized osteosarcoma: results of the Institut Gustave-Roussy phase II trial [J]. Curr Oncol, 2010, 17(6): 23-31.
- [24] Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 188 - 193. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
- [25] Manfrini M, Gasbarrini A, Malaguti C, et al. Intraepiphyseal resection of the proximal tibia and its impact on lower limb growth [J]. Clin Orthop Relat Res, 1999(358): 111-119.
- [26] Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, et al. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas?[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(13): 1944-1951.
- [27] Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, et al. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(6): 1265-1271. DOI: 10.2106/JBJS.F.01324.
- [28] Li Y, Liao F, Xu HR, et al. Is There a Reliable Method to Predict the Limb Length Discrepancy after Chemotherapy and Limb Salvage Surgery in Children with Osteosarcoma?[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(16): 1912-1216. DOI: 10.4103/0366-6999.187849.
- [29] Li X, Moretti VM, Ashana AO, et al. Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma[J]. Int Or-

- thop, 2012, 36(1):131-137. DOI: 10.1007/s00264-011-1230-x.
- [30] Andreou D, Bielack SS, Carrle D, et al. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1228-1235. DOI: 10.1093/annonc/mdq589.
- [31] Jeys LM, Thorne CJ, Parry M, et al. A Novel System for the Surgical Staging of Primary High-grade Osteosarcoma: The Birmingham Classification[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(3): 842-850. DOI: 10.1007/s11999-016-4851-y.
- [32] Loh AHP, Navid F, Wang C, et al. Management of local recurrence of pediatric osteosarcoma following limb-sparing surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(6): 1948-1955.
- [33] Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao L, et al. Allograft reconstruction after sarcoma resection in children younger than 10 years old[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(8): 1856-1862. DOI: 10.1007/s11999-008-0303-7.
- [34] Schinhan M, Tiefenboeck T, Funovics P, et al. Extendible Prostheses for Children After Resection of Primary Malignant Bone Tumor: Twenty-seven Years of Experience[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(19): 1585-1591. DOI: 10.2106/JBJS.N.00892.
- [35] Anderson M, Green WT, Messner MB. Growth and predictions of growth in the lower extremities[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1963, 45: 1-14.
- [36] 付军, 郭征, 范宏斌, 等. 应用 3D 打印假体重建下肢肿瘤性长节段骨缺损[J]. *中华骨科杂志*, 2017, 37(7): 433-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2017.07.007.
- Fu J, Guo Z, Fan HB, et al. Application of 3D-printed prosthesis on construction of long segmental bone defect after tumor resection [J]. *Chin J Orthop*, 2017, 37(7): 433-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2017.07.007.
- [37] 中华医学会医学工程学分会数字骨科学组. 3D 打印骨科模型技术标准专家共识[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2017.01.010.
- Digital Orthopaedics Group, Medical Engineering Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on technical specifications for 3D printing orthopaedic models[J]. *Chin J Orthop Trauma*, 2017, 19(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2017.01.010.
- [38] Cho HS, Oh JH, Han I, et al. The outcomes of navigation-assisted bone tumour surgery: minimum three-year follow-up[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(10): 1414-1420.
- [39] Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, et al. Partial epiphyseal preservation and intercalary allograft reconstruction in high-grade metaphyseal osteosarcoma of the knee[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86(12): 2686-2693.
- [40] Li J, Guo Z, Wang Z, et al. Does Microwave Ablation of the Tumor Edge Allow for Joint-sparing Surgery in Patients With Osteosarcoma of the Proximal Tibia?[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(10): 3204-3211. DOI: 10.1007/s11999-015-4447-y.
- [41] Rosenberg AE. WHO Classification of Soft Tissue and Bone, fourth edition: summary and commentary[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(5): 571-573. DOI: 10.1097/01.cco.0000432522.16734.2d.
- [42] Houdek MT, Wagner ER, Wilke BK, et al. Long term outcomes of cemented endoprosthetic reconstruction for periarticular tumors of the distal femur[J]. *Knee*, 2016, 23(1): 167-172. DOI: 10.1016/j.knee.2015.08.010.
- [43] Chen TH, Chen WM, Huang CK. Reconstruction after intercalary resection of malignant bone tumours: comparison between segmental allograft and extracorporeally - irradiated autograft[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87(5): 704-709.
- [44] Mangat KS, Jeys LM, Carter SR. Latest developments in limb-salvage surgery in osteosarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(2): 205-215. DOI: 10.1586/era.10.225.
- [45] Pala E, Henderson ER, Calabrò T, et al. Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(6): 403-408. DOI: 10.1002/jso.23414.
- [46] Fox EJ, Hau MA, Gebhardt MC, et al. Long-term followup of proximal femoral allografts[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002(397): 106-113.
- [47] Paley D, Bhav A, Herzenberg JE, et al. Multiplier method for predicting limb-length discrepancy[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2000, 82(10): 1432-1446.
- [48] Puri A, Gulia A, Jambhekar N, et al. The outcome of the treatment of diaphyseal primary bone sarcoma by resection, irradiation and re-implantation of the host bone: extracorporeal irradiation as an option for reconstruction in diaphyseal bone sarcomas[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(7): 982-988. DOI: 10.1302/0301-620X.94B7.28916.
- [49] Ritacco LE, Milano FE, Farfalli GL, et al. Accuracy of 3-D planning and navigation in bone tumor resection[J]. *Orthopedics*, 2013, 36(7): e942-950. DOI: 10.3928/01477447-20130624-27.
- [50] Benedetti MG, Bonatti E, Malfitano C, et al. Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients[J]. *Acta Orthop*, 2013, 84(2): 218-223. DOI: 10.3109/17453674.2013.773119.
- [51] King JJ, Nystrom LM, Reimer NB, et al. Allograft-prosthetic composite reverse total shoulder arthroplasty for reconstruction of proximal humerus tumor resections[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(1): 45-54. DOI: 10.1016/j.jse.2015.06.021.
- [52] Hejna MJ, Gitelis S. Allograft prosthetic composite replacement for bone tumors[J]. *Semin Surg Oncol*, 1997, 13(1): 18-24.
- [53] Ahlmann ER, Menendez LR, Kermani C, et al. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2006, 88(6): 790-795.

- [54] Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques[J]. Orthop Clin North Am, 2007, 38(1): 51-60, vi.
- [55] Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2): 112-128.
- [56] Janeway KA, Barkauskas DA, Krailo MD, et al. Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. Cancer, 2012, 118(18): 4597-4605. DOI: 10.1002/cncr.27414.
- [57] Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, et al. What Are the Risk Factors and Management Options for Infection After Reconstruction With Massive Bone Allografts?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(3): 669-673. DOI: 10.1007/s11999-015-4353-3.
- [58] San-Julian M, Aquerreta JD, Benito A, et al. Indications for epiphyseal preservation in metaphyseal malignant bone tumors of children: relationship between image methods and histological findings[J]. J Pediatr Orthop, 1999, 19(4): 543-548.
- [59] Aponte-Tinao L, Ayerza MA, Muscolo DL, et al. Survival, recurrence, and function after epiphyseal preservation and allograft reconstruction in osteosarcoma of the knee[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(5): 1789-1796. DOI: 10.1007/s11999-014-4028-5.
- [60] 革军, 王臻, 刘鹏, 等. 具有双屈伸运动人工半膝关节假体运动参数分析及试验性临床研究[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(5): 482-488. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2012.05.019.
- Ge J, Wang Z, Liu P, et al. Motion parameters analysis and pilot clinical trials of the dual mobility hemi-knee artificial prosthesis [J]. Chin J Orthop, 2012, 32(5): 482 - 488. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2012.05.019.
- [61] Wong KC, Kumta SM, Sze KY, et al. Use of a patient-specific CAD/CAM surgical jig in extremity bone tumor resection and custom prosthetic reconstruction[J]. Comput Aided Surg, 2012, 17(6): 284-293. DOI: 10.3109/10929088.2012.725771.
- [62] Flint MN, Griffin AM, Bell RS, et al. Two-stage revision of infected uncemented lower extremity tumor endoprostheses[J]. J Arthroplasty, 2007, 22(6): 859-865.
- [63] Aponte-Tinao L, Farfalli GL, Ritacco LE, et al. Intercalary femur allografts are an acceptable alternative after tumor resection[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(3): 728 - 734. DOI: 10.1007/s11999-011-1952-5.
- [64] Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, et al. Endoprosthetic replacement of the distal femur for bone tumours: long-term results[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(4): 521-526.
- [65] Kinkel S, Lehner B, Kleinhans JA, et al. Medium to long-term results after reconstruction of bone defects at the knee with tumor endoprostheses[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(2): 166 - 169. DOI: 10.1002/jso.21441.
- [66] Gordon N, Kleiner ES. Aerosol therapy for the treatment of osteosarcoma lung metastases: targeting the Fas/FasL pathway and rationale for the use of gemcitabine[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2010, 23(4): 189-196. DOI: 10.1089/jamp.2009.0812.
- [67] Gordon N, Kleiner ES. The role of Fas/FasL in the metastatic potential of osteosarcoma and targeting this pathway for the treatment of osteosarcoma lung metastases[J]. Cancer Treat Res, 2009, 152: 497-508. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9_29.
- [68] Guarch R, Cortés JM, Lawrie CH, et al. Multi-site tumor sampling (MSTS) improves the performance of histological detection of intratumor heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) [J]. Version 2. F1000Res, 2016, 5: 2020.
- [69] Mortaud S, Donsez-Darcel E, Roubertoux PL, et al. Murine steroid sulfatase (mSTS): purification, characterization and measurement by ELISA[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1995, 52(1): 91-96.
- [70] Shehadeh A, El Dahleh M, Salem A, et al. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2013, 6(3-4): 105-111. DOI: 10.1016/j.hemonc.2013.09.001.
- [71] Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system[J]. Clin Orthop Relat Res, 1993(286): 241-246.
- [72] Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(10): 2011-2018.
- [73] Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(11): 3641-3648.
- [74] Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 559-568.
- [75] Lagmay JP, Krailo MD, Dang H, et al. Outcome of Patients With Recurrent Osteosarcoma Enrolled in Seven Phase II Trials Through Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group, and Children's Oncology Group: Learning From the Past to Move Forward[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3031-3038. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.5381.
- [76] Bacci G, Balladelli A, Palmerini E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in preadolescent patients: the Rizzoli Institute experience[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2008, 30(12): 908-912. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31817e4aee.

(收稿日期:2018-10-29)

(本文编辑:闫富宏)