

局部应用唑来膦酸治疗膝关节周围骨巨细胞瘤的临床效果分析

杨红胜, 常山, 曹宗锐, 刘战立

作者单位: 成都医学院第一附属医院脊柱外科, 四川 成都 610500

通信作者: 刘战立, 男, 副主任医师, 研究方向为脊柱疾病及骨肿瘤的临床治疗和研究, E-mail: 425678541@qq.com

摘要:目的 对比分析手术部位局部辅助使用唑来膦酸和术后单纯静脉使用唑来膦酸治疗膝关节周围骨巨细胞瘤临床效果。方法 2010年2月至2015年10月在成都医学院第一附属医院就诊且病理活检确诊为骨巨细胞瘤的膝关节周围巨细胞瘤38例病人。按抓阄法随机分为观察组和对照组, 每组19例。两组病人手术治疗方案均为病灶扩大切除+同种异体骨植骨, 术后给予正规静脉唑来膦酸使用6个疗程以上(每3~4周使用一次, 每次4 mg)。观察组在植骨区局部使用唑来膦酸, 对照组未局部使用。结果 平均随访43.1个月(23~64个月)。全部病人术后肢体功能恢复好, 观察组1例伤口愈合不佳, 对照组伤口全部一期愈合, 两组病人伤口并发症发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 8.00, P = 0.032$)。两组病人术后疼痛减轻, 与术前相比均差异有统计学意义(观察组 $t = 74.58, P = 0.002$; 对照组 $t = 47.65, P = 0.011$), 但术后3个月两组病人的疼痛视觉模拟(Visual Analogue Scale, VAS)评分差异无统计学意义($t = 2.21, P = 0.068$)。两组病人术后6个月的骨愈合率均为100.0%。观察组病人复发率为5.2%, 低于对照病人复发率10.5%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.73, P = 0.039$)。结论 手术局部使用唑来膦酸有利于降低复发率, 可作为辅助治疗膝关节周围骨巨细胞瘤的临床治疗方案, 但增加了伤口不愈合的风险。

关键词: 骨巨细胞瘤; 破骨细胞; 双膦酸盐; 良性骨肿瘤

Clinical effect of Zoledronic acid for local application in the treatment of giant cell tumor around the knee

YANG Hongsheng, CHANG Shan, CAO Zongrui, LIU Zhanli

Author Affiliation: Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China

Abstract: **Objective** To compare and analyze the clinical effects of topical use of Zoledronic acid and the intravenous use of Zoledronic acid alone in the treatment of giant cell tumor around the knee. **Methods** Thirty-eight patients with giant cell tumors around the knee joints who were diagnosed as giant cell tumors of bone by pathological biopsy in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from February 2010 to October 2015 were collected. The patients were assigned into observation group and control group randomly by drawing lots, with 19 cases in each group. Patients of the two groups received extended lesion resection plus allograft and post-operative regular intravenous Zoledronic acid for more than 6 courses (once every 3 to 4 weeks with 4 mg). The Zoledronic acid was used locally in the bone graft area in observation group, and was not used locally in control group. **Results** The mean follow-up was 43.1 months (23 to 64 months). The recovery of limb function in all patients was good. One case in the observation group had poor wound healing, and the control group had all primary healing. The rate of wound complications in the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 8.00, P = 0.032$). Postoperative pain in two groups of patients was relieved in comparison with preoperative statistics, there was a statistically significant difference (observation group: $t = 74.58, P = 0.002$; control group: $t = 47.65, P = 0.011$); 3 months after surgery, the two groups of patients showed no significant difference in visual analogue scale (VAS) score ($t = 2.21, P = 0.068$). The bone healing rate of the two groups was 100% at 6 months after operation. The recurrence rate of the observation group was 5.2%, which was lower than 10.5% of the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.73, P = 0.039$). **Conclusion** Topical use of Zoledronic acid is beneficial in reducing the recurrence rate and can be used as a clinical treatment for giant cell tumor of the knee joint, but it increases the risk of nonunion.

Key words: Giant cell tumor of bone; Osteoclast; Bisphosphonates; Benign bone tumor

骨巨细胞瘤是临床较常见的原发骨肿瘤, 有较强的侵袭性, 并有一定的恶变倾向^[1]。病灶刮除/

切除植骨治疗是常规的治疗方案, 但文献报道单纯病灶刮除术后植骨治疗后局部复发率高达18%~

50%^[2-3]。目前有多种辅助手术治疗方案已经被临床医师认可,包括高速磨钻、冷冻或热烧灼已获得理想的外科边界,苯酚溶液、液氮或无水乙醇浸泡瘤腔,以及射频消融、微波对残存瘤细胞的灭活,还有近几年双膦酸盐和地诺单抗的静脉使用,都大大降低了肿瘤的局部复发率^[4-8],但临床效果报道不一,各方案的选择及使用方法仍存在一定争议^[7-9]。笔者对膝关节周围骨巨细胞瘤的病人行囊内扩大切除后植骨,对局部应用唑来膦酸的病人与术后单纯静脉使用唑来膦酸的病人进行了中长期临床效果分析,现将临床资料分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年2月至2015年10月成都医学院第一附属医院收治的38例膝关节周围骨巨细胞瘤病人。纳入标准:术后病理确诊为新发骨巨细胞瘤;无严重的肾功能损害,肌酐清除率>30%;手术方式选择上可使用囊内/外扩大切除并选择同种异体骨植骨,且术中植骨区局部使用唑来膦酸;术后至少静脉使用6次唑来膦酸。排除标准:有严重合并症不能耐受手术及麻醉;手术方式选择行整块切除后假体关节置换或直接截肢病人;复发后再手术病人;严重且病因不明的低钙血症者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。38例病人按抓阄法随机分为观察组和对照组,每组19例。两组病人的一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 膝关节周围骨巨细胞瘤38例的一般资料

指标	观察组 (n=19)	对照组 (n=19)	$\chi^2(Z)$ 值	P值
性别/例			1.31	0.27
男性	12	13		
女性	7	6		
年龄/岁	34.1(21~48)	37.3(18~57)	(3.13)	0.08
病灶部位/例			0.34	0.55
股骨远端	12(左8,右4)	9(左6,右3)		
胫骨近端	7(左3,右4)	10(左5,右5)		
Campanacci 分级/例			(1.59)	0.32
I 级	4	2		
II 级	12	13		
III 级	3	4		

1.2 手术方法 两组病人术前均进行疼痛视觉模拟(VAS)评分,记录病人的疼痛分数。病灶区常例行X线、CT及MRI检查,必要时需行动态骨扫描。活检手术及最终手术者系同一手术组医师完成。取活检要求:活检切口需与手术切口在同一区域,

以便手术时可以同时切除活检通道;活检所取病理组织必须包括病灶骨破坏区域,术后使用骨水泥封闭骨窗。

本组病人所选用的手术方法:对Campanacci I级及II级病人行囊内扩大刮除/切除,并植骨术并(或不并)内固定;Campanacci III级选择病灶骨扩大切除、受累软组织扩大切除并异体骨植骨并内固定。病灶区处理强调必须使用高速磨钻(转速5 000~7 000 r/min)处理囊壁,以扩大刮除边缘及范围,具体要求为松质骨区要距离病灶边缘10 mm左右,皮质骨边缘距离病灶区5 mm以上,关节软骨下骨磨至软骨面下方;再使用苯酚及灭菌注射用水交替灭活处理边缘瘤腔壁,并使用电刀烧灼囊壁;术区软组织及切除肿瘤边界外的软组织全程使用灭菌注射用水浸湿的纱布覆盖至瘤腔处理完成,尽可能减少肿瘤残留,降低复发率。观察组病人瘤腔处理完成后予以同种异体骨植骨并选择唑来膦酸4 mg(江苏正大天晴药业股份有限公司生产;批号H20091536,H20113138;规格:5 mL:4 mg)局部应用于植骨区,可以使用明胶海绵局部覆盖,防止药液外溢。对于骨皮质缺损较大者可使用骨水泥局部覆盖,填补皮质骨缺损,术中注意对软组织的保护和力学重建,尽可能保留关节功能。对照组只行手术后植骨,局部不使用唑来膦酸。观察组10例病人选择锁定接骨板内固定系统(江苏艾迪尔医疗器材有限公司),9例病人未使用内固定。对照组12例行内固定(锁定接骨板系统,江苏艾迪尔医疗器材有限公司),7例未行内固定。观察组病人手术时间60~150 min,平均105 min,对照组病人手术时间50~135 min,平均95 min。

术后处理:术后常规使用抗生素24~72 h,引流管48~72 h内拔除。术后5~7 d开始指导病人行功能锻炼,2~6周根据病灶大小及手术方式决定病人开始负重活动时间及方式。

术后3~4周,复查肝肾功能无确切双膦酸盐使用禁忌证、血钙水平在正常范围内,可使用唑来膦酸药物静脉输注治疗,每次4 mg,间隔3~4周使用一次,术后至少使用6次以上。用药期间定期检测肝功及血钙水平。用药期间告知病人避免进行拔牙或补牙等治疗。

1.3 观察指标和随访 主要观察两组病人术后伤口愈合情况;两组病人术后3个月的VAS评分,评价术后患肢疼痛缓解情况,且两组3个月后进行对比分析;肢体功能恢复情况;X线或CT观察两组植骨区愈合情况;两组骨巨细胞瘤的复发情况;唑来

膦酸相关不良反应。随访:手术后1、2、3、4、5、6、9、12个月定期随访,一年后每3~6个月随访一次,两年后改为6~12个月随访一次,专人负责电话提醒病人随访,并收集随访资料。对于有复发或恶变倾向怀疑的病人进行CT或动态骨扫描等检查。

1.4 统计学方法 使用SPSS 19.0软件对两组病人的研究结果进行数据统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组病人均全部获得随访,随访23~64个月,平均43.1个月。全部病人术后肢体功能恢复好,无肢体残疾,日常生活完全自理。

观察组伤口一期愈合18例,1例伤口愈合不佳,并发症发生率5.6%,经换药、清创并重新缝合,于术后1个月愈合。对照组伤口全部一期愈合,两组病人伤口并发症发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 8.00$, $P = 0.032$)。

术后两组病人疼痛均减轻,所有病人在随访结束前均不需使用止痛药物控制。观察组3个月的VAS疼痛评分由术前(8.31 ± 1.32)分减轻至(2.19 ± 1.21)分,手术前后差异有统计学意义($t = 74.58$, $P = 0.002$);对照组3个月的VAS疼痛评分由术前(9.02 ± 3.63)分减轻至(3.01 ± 2.13)分,手术前后差异有统计学意义($t = 47.65$, $P = 0.011$);3个月时两组病人VAS评分差异无统计学意义($t = 2.21$, $P = 0.068$)。

两组病人在术后3~6个月X线片上病灶区可见明显密度增加,尤其是瘤腔边缘,提示双膦酸盐治疗后可有明确骨矿化及成骨。两组病人术后6个月的骨愈合率均为100.0%。

观察组术后1例病人复发,复发率为5.2%;对照术后2例病人复发,复发率10.5%,两组复发率差异有统计学意义($\chi^2 = 6.73$, $P = 0.039$)。复发在5~8个月出现,表现为病灶部位的肿胀、疼痛复现,行X光及CT检查提示原病灶周围骨质再次破坏,并有软组织内病灶,提示局部复发。复发的病人均选择再次手术。

观察组7例、对照组6例病人在唑来膦酸使用的不同阶段出现发热、肌肉酸痛等上感样症状,体温 $38.9 \sim 39.5^\circ\text{C}$,给予对乙酰氨基酚片口服后症状缓解,3~5d后症状即可完全消失。定期检查肝肾功能结果未出现低钙血症等不良反应以及肝肾能减退,随访期未见下颌骨坏死等并发症。典型病例见图1,女,45岁。术前诊断“右股骨下端骨巨细胞

瘤伴病理性骨折”。Campanacci 分级Ⅲ级。手术方式:囊内扩大切除、同种异体骨植骨、局部应用唑来膦酸、皮质骨开窗处骨水泥封堵、并使用钢板螺钉内固定术。术后随访48个月肿瘤无复发,右膝关节功能良好。



图1 典型病例X线片图:A右膝关节术前X线片显示右股骨远段偏心性、溶骨性骨质破坏,伴股骨外髁病理性骨折;B术后1个月X线片显示,病灶刮除彻底,植骨充分,病理性骨折复位好,内固定位置合适;C术后4个月X线片提示植骨区密度较前增高,以囊腔边缘更为明显,提示植骨区开始愈合;D术后48个月,局部无复发,植骨区骨质塑形好,植骨愈合好

3 讨论

骨巨细胞瘤为侵袭性骨肿瘤,临床上表现为膨胀性溶骨性骨质破坏,复发率高,是该病临床治疗的主要难题^[10],已经有研究^[9,11-12]显示其复发率与性别、年龄、病理学分级等无相关性,围绕外科治疗相关的综合治疗方案认为是降低骨巨细胞瘤复发率的重要方法,尽管研究显示对于肿瘤整块切除后关节重建早中期效果优良,但假体相关的远期并发症往往不能令人满意^[4,13],目前认为囊内切除加局部化学或物理处理方法可取得较好的临床效果。液氮和苯酚是目前较为常用的局部加强治疗,液氮治疗效果较好,但可致囊外较为广泛的骨组织坏死,有一定的术后病理性骨折发生率^[14]。高浓度苯酚可使肿瘤细胞变性坏死,达到消除周围肿瘤组织

的效果,但应注意对周围组织的保护。本研究两组病人均无关节面受累者,故手术方案全部选择囊内/外扩大性(刮)切除。对于肿瘤穿透骨皮质进入软组织内者,只要有充分软组织切除边界,即可选择软组织间室外切除、骨性病灶囊内扩大切除,松质骨区要距离病灶边缘 10 mm 以上,皮质骨 5 mm 以上或达到关节软骨面下方,同时使用高速磨钻处理刮除后囊壁,达到了满意的外科切除边界。术中选择苯酚及灭菌注射用水交替灭活处理,并使用电刀烧灼囊壁,可有效杀灭残留瘤细胞。术中使用灭菌注射用水浸湿的纱布覆盖正常软组织,即可完成对软组织保护,也可防止刮除瘤细胞时的种植行转移,本研究中两组病人复发率在国内外同类研究中均属于较低水平。

研究证实,骨巨细胞瘤中有两种细胞成分发挥作用,破骨细胞样巨细胞直接造成骨质的破坏,而成纤维细胞样基质细胞行为类似肿瘤细胞,可以通过表达受体激活剂核因子- κ B 配体(RANKL)激活破骨细胞。鉴于对以上机制的深入认识,抑制破骨细胞活性和促进破骨细胞向成骨细胞分化的双膦酸盐,以及特异性靶向 RANKL 单克隆抗体狄诺塞麦成为治疗骨巨细胞瘤的重要辅助治疗方案。其中以双膦酸盐研究最多,其作用机制包括:可拮抗破骨细胞在骨上的附着,强效抑制破骨细胞对病灶周围骨重吸收;诱导成骨细胞释放可溶性因子,促进骨形成;抑制破骨细胞的前体,减少破骨细胞的生成;与骨基质结合,在被破骨细胞摄取后,进一步抑制溶酶体酶、前列腺素等的合成,达到降低破骨细胞的破骨能力的目的。另外,双膦酸盐可通过抑制甲醛戊酸途径中的酶类,抑制类异戊二烯的合成,诱导破骨细胞凋亡。术前或术后规范性静脉输注应用,可降低术后复发率^[15-16],已经成为骨巨细胞瘤综合治疗的重要部分。局部应用双膦酸盐类生物利用度可高于单纯静脉用药,具有更好的应用前景^[17-18]。本研究中观察组病人在植骨区使用第 3 代双膦酸盐唑来膦酸作为局部辅助治疗,增加唑来膦酸在病灶局部的药物浓度,联合术后继续规律静脉用药,维持一定体内药物浓度,达到持续抑制破骨细胞、促进成骨及降低肿瘤复发的作用。结果显示:局部应用唑来膦酸组病人与术后单纯静脉使用组病人相比,在肢体功能恢复、疼痛缓解、病灶区植骨愈合方面均差异无统计学意义,使用效果及整体安全性较好,且局部使用组病人中长期随访复发率仅有 5.2%,低于单纯静脉使用组(10.5%),两组复发率差异有统计学意义,证实局部应用唑来膦酸更

有利于降低术后复发率。

局部使用组病例中有 1 例病人术后出现伤口延迟愈合,经换药、清创并重新缝合 1 个月后二期愈合,虽差异无统计学意义,但因病例数过少,可信度存疑。查阅文献,唑来膦酸导致的伤口不愈合或延迟愈合与其抑制软组织内血管生成有关^[17,19-20]。Kobayashi 等^[21]的研究也证实唑来膦酸可抑制小鼠口腔上皮细胞的迁移和增殖,导致拔牙窝创口延迟愈合,因此推荐在使用唑来膦酸前均向病人告知避免拔牙等操作,可在一定程度上预防此类事件的发生。笔者认为局部使用唑来膦酸可通过渗透与伤口直接相通,对伤口局部血管抑制作用更为明显,因此存在增加伤口不愈合的风险,需后期进一步研究证实。尽管两组病人在术后均出现了与双膦酸盐使用相关的流感样症状,但均易于控制,无严重不良反应。

综上所述,在病灶区局部应用唑来膦酸能降低术后复发率,可作为治疗膝关节周围骨巨细胞瘤的临床治疗选择,但可能增加伤口不愈合概率。由于本研究病例较少,例数尚少,且缺乏对局部用药的药物浓度检测指标,存在诸多缺陷,故以上结果有待于进一步研究证实

参考文献

- [1] BECKER WT, DOHLE J, BERND L, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(5): 1060-1067.
- [2] CAMPANACCI M, BALDINI N, BORIANI S, et al. Giant-cell tumor of bone [J]. J Bone Joint Surg Am, 1987, 69(1): 106-114.
- [3] LÓPEZ-POUSA A, BROTO JM, GARRIDO T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(6): 419-430.
- [4] SKUBITZ KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options [J]. Curr Treat Options Oncol, 2014, 15(3): 507-518.
- [5] XU W, LI X, HUANG WD, et al. Factors affecting prognosis of patients with giant cell tumors of the mobile spine: retrospective analysis of 102 patients in a single center [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3): 804-810.
- [6] YIN HB, YANG XH, XU W, et al. Treatment and outcome of primary aggressive giant cell tumor in the spine [J]. Eur Spine J, 2015, 24(8): 1747-1753.
- [7] BORKOWSKAA, GORYŪT, PIEŪKOWSKI A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone [J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 4312-4318.
- [8] LIEDE A, BACH BA, STRYKER S, et al. Regional variation and challenges in estimating the incidence of giant cell tumor of bone [J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(23): 1999-2007.
- [9] 郭卫, 杨毅, 李晓, 等. 四肢骨巨细胞瘤的外科治疗 [J]. 中华骨