

巴氏高温灭活法治疗四肢骨巨细胞瘤 29 例

蓝蓆¹ 李若愚¹ 周楠楠¹ 方斌¹ 易春智^{1△}

[摘要] 目的:探讨巴氏高温灭活法在四肢骨巨细胞瘤治疗中的应用及临床疗效。方法:收集 2011 年 1 月至 2020 年 10 月采用巴氏高温灭活联合刮除手术治疗四肢巨细胞瘤(GCT)29 例患者病例资料。结果:随访时间为 12~95 个月,平均为 56 个月;28 例患者肿瘤无进展;1 例患者局部复发,再次行肿瘤扩大切除骨水泥填充钢板内固定重建;2 例患者行克氏针内固定术后 2 个月因部分克氏针松动行取出术;其他患者均未出现感染、伤口愈合不良、骨折等并发症。国际骨肿瘤学会(MSTS)评分优 14 例,良 11 例,中 4 例,优良率为 86.2%。结论:在四肢骨巨细胞瘤的手术治疗中联合巴氏高温灭活法可获得满意的肿瘤控制,且操作简单,经济有效,是一种可选的辅助灭活方式,值得在临床中推广应用。

[关键词] 骨巨细胞瘤;巴氏高温灭活法;骨水泥

[中图分类号] R738.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2023)04-0056-04

DOI:10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 230411

Pasteurized High-Temperature Inactivation on the Treatment of Giant Cell Tumor of Bone in Extremities 29 Cases

LAN Jun¹ LI Ruoyu¹ ZHOU Nannan¹ FANG Bin¹ YI Chunzhi^{1△}

¹ The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China.

Abstract Objective: To evaluate the application and clinical efficacy of pasteurized high-temperature inactivation on the treatment of giant cell tumor of bone (GCTB) in the extremities. **Methods:** A total of 29 patients with giant cell tumor (GCT) limbs treated with pasteurized hyperthermia inactivation combined with curettage were collected from January 2011 to October 2020. **Results:** All patients were followed up 12 to 95 months with an average of 56 months. During the following-up, 28 patients without tumor progression but 1 case had local recurrence with extensive tumor curettage and cement internal fixation reconstruction again, 2 cases of patients underwent Kirschner wire removal 2 months after operation because of the partial Kirschner wire loosening. Other patients had no complications such as infection, poor wound healing or fracture. The musculoskeletal tumor society (MSTS) score was excellent in 14 cases, good in 11 cases, and fair in 4 cases, with an excellent and good rate of 86.2%. **Conclusion:** Satisfactory tumor control can be achieved on the surgical treatment of giant cell tumors of the limbs with pasteurized high-temperature inactivation. The operation is simple, cost-effective, and is an optional surgical method. It is worth promoting in clinical practice.

Keywords: giant cell tumor of bone; pasteurized high-temperature inactivation; bone cement

骨巨细胞瘤(Giant Cell Tumor of Bone, GCTB)是一种常见的中间型局部侵袭性骨肿瘤^[1],治疗以手术为主,其中病灶刮除术是骨巨细胞瘤最常用的术式^[2],但单纯刮除术后复发率较高^[3]。巴氏高温灭活法可灭活肿瘤细胞并能保留骨诱导活性,常作为骨肿瘤保肢手术的辅助措施之一^[4-5]。为探讨巴氏高温灭

活法在四肢骨巨细胞瘤治疗中的应用及疗效,收集广州中医药大学第一附属医院采用该法辅助治疗四肢骨巨细胞瘤患者 29 例,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集并分析广州中医药大学第一附属医院 2011 年 1 月至 2020 年 10 月采用巴氏高温灭活法辅助治疗四肢骨巨细胞瘤患者 29 例,其中男 19 例,女 10 例;年龄为 17~54 岁,平均年龄为 34 岁。初发型病例 24

¹ 广州中医药大学第一附属医院(广州,510405)

[△]通信作者 E-mail:2352199836@qq.com

例,复发型病例 5 例,肿瘤累及部位包括肱骨近端 2 例,股骨近端 1 例,股骨远端 16 例,胫骨近端 10 例;其中合并病理性骨折 7 例。Campanacci 放射学分级:Ⅰ级 4 例,Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 3 例。

1.2 诊断标准

参照中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组颁布的《中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南》中的骨巨细胞瘤诊断标准^[2]。

1.3 纳入标准

1)在本院行手术治疗,且术后病理结果证实为骨巨细胞瘤患者;2)病变部位位于四肢骨;3)术中对瘤腔均采用巴氏高温灭活法辅助灭活;4)随访时间 ≥ 12 个月且随访资料完整。

1.4 排除标准

1)多发骨巨细胞瘤患者;2)骨巨细胞瘤恶变者;3)随访资料不完整者;4)术前合并有神经系统疾病导致肢体运动功能障碍者。

2 方法

2.1 手术方法

根据肿瘤部位选择合适麻醉方式与体位后,以病变部位为中心选取手术入路作切口,切开皮肤、分离软组织并暴露肿瘤外骨皮质,于骨质较薄处开窗并充分显露肿瘤后,使用刮匙刮除肿瘤组织,高速磨钻磨除骨嵴,期间反复用生理盐水冲洗。之后将无菌止血垫置于 100℃生理盐水中浸湿后取出并塞入瘤腔中,使高温止血垫与瘤壁充分接触,灭活过程中助手使用吸引器不断将渗出的高温盐水吸除,以保护肿瘤周围重要的神经、血管等软组织,同时使用红外线测温枪监测瘤腔内止血垫温度,待大约 30 s 后温度降至约 50℃取

出,常温生理盐水冲洗瘤腔,重复以上操作多次,保证瘤腔温度大于 50℃且时长超过 10 min。充分灭活后,骨水泥填充瘤腔,选择合适的内固定方式固定,冲洗术口,留置引流管,逐层缝合切口。部分累及关节面患者,可取自体髂骨置入骨端软骨面。

2.2 术后处理

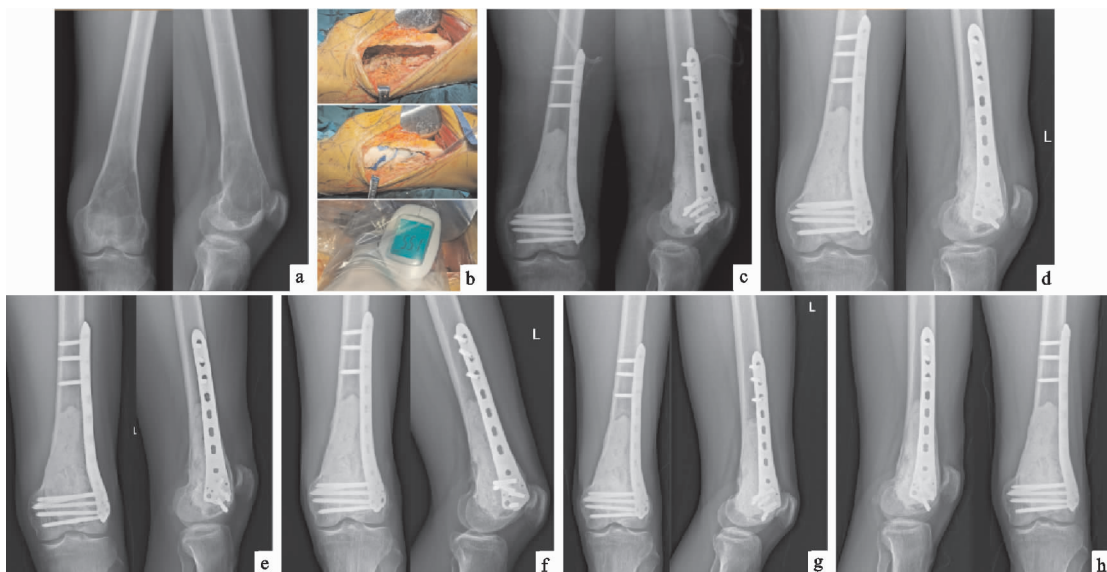
术后常规使用抗生素 24~48 h 预防感染,24 h 引流量小于 50 mL 时拔除引流管。术后 1~2 d 进行肢体远端关节活动及肌肉等长收缩运动,第 3 天进行肿瘤邻近关节活动。下肢关节术后 1 周后在辅助行器下患肢逐渐增加负重下床活动,术后 8 周后视情况逐渐完全负重。

2.3 随访及功能评价

术后第 3,6,12 个月进行随访,此后每年随访 1 至 2 次。末次随访参考国际骨肿瘤协会(MSTS)骨与软组织肿瘤术后功能重建评估标准进行疗效评估,评估指标包括疼痛、功能活动、满意度,以及上肢(手的位置、灵活度、上举功能)、下肢(辅助支具、行走功能、步态)等 6 项,每项 5 分,共 30 分,其中优为 24~30 分,良为 18~23 分,中为 12~17 分,差为 0~12 分。

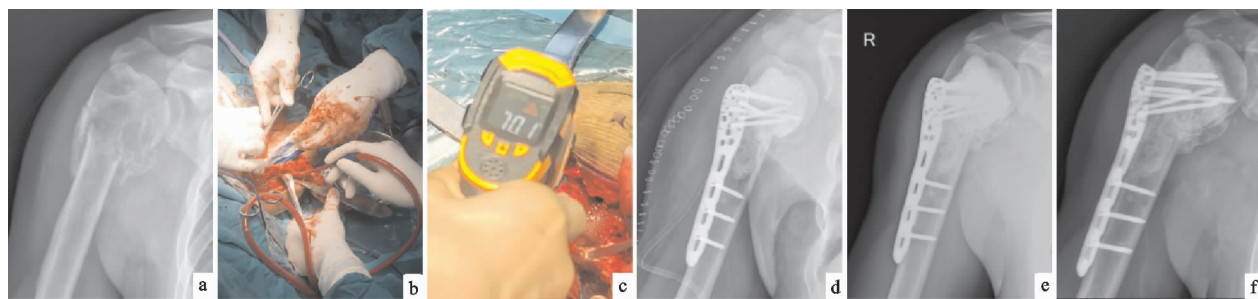
3 结果

29 例患者手术时间为 123~218 min,平均为 171 min,术后均未发生并发症。术后均获得随访,截至 2022 年 1 月,随访时间为 12~95 个月,平均为 56 个月。28 例患者肿瘤无进展;1 例患者局部复发再次行肿瘤扩大切除、骨水泥填充、钢板内固定重建;2 例患者行克氏针内固定术后 2 个月因部分克氏针松动行取出术;其他患者均未出现感染、伤口愈合不良、骨折等并发症。MSTS 评分结果为优 14 例,良 11 例,中 4 例,优良率为 86.2%。典型病例影像资料见图 1-图 3。



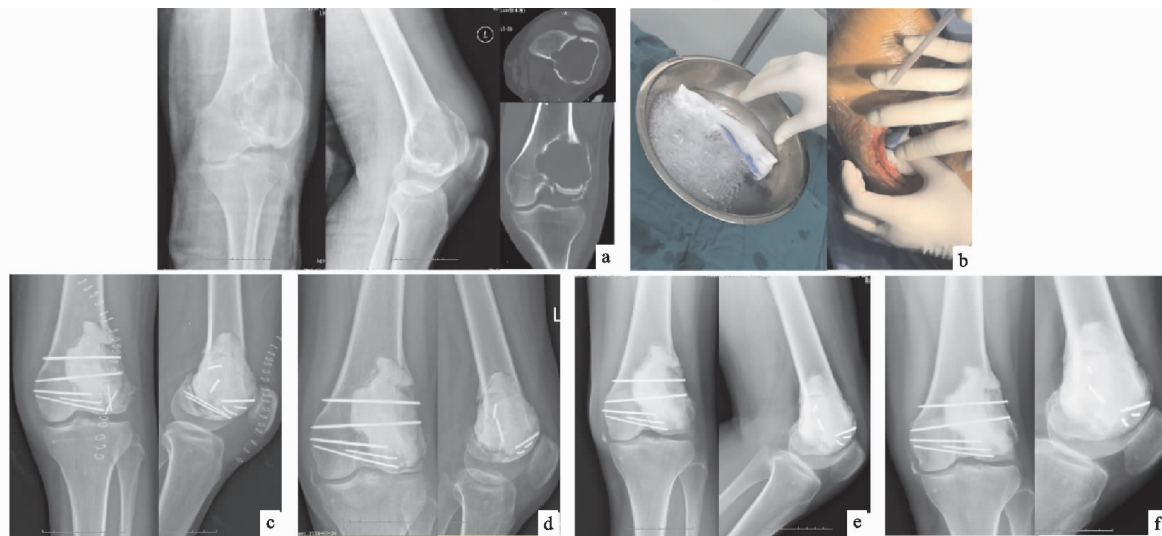
(a) 术前X线片;(b) 行病灶刮除+巴氏高温灭活+骨水泥填充钢板内固定术,术中照片自上而下分别为肿瘤刮除后残腔、高温止血垫进行灭活、测温枪监测温度变化;(c) 术后3 d X线片;(d) 术后1个月随访X线片;(e) 术后6个月随访X线片;(f) 术后1年随访X线片;(g) 术后2年随访X线片;(h) 术后2.5年随访X线片。均未见肿瘤复发

图 1 患者 1,男,25 岁,左膝疼痛 1 年余,加重 2 d,诊断为左股骨远端骨巨细胞瘤



(a) 皮下注射地舒单抗治疗后, 手术前; (b) 行病灶刮除+巴氏高温灭活+骨水泥填充钢板内固定术, 术中照片示高温盐水止血垫塞入瘤腔中进行灭活; (c) 灭活过程中使用测温枪监测瘤腔内温度; (d) 术后3 d X线片; (e) 术后6个月随访X线片; (f) 术后1年随访X线片。均未见肿瘤复发

图2 患者2, 男, 46岁, 外伤致右肩疼痛活动受限3 d, 经穿刺活检明确诊断为右肱骨近端骨巨细胞瘤并病理性骨折



(a) 术前X线片及CT片; (b) 行病灶刮除+巴氏高温灭活+髂骨植骨骨水泥填充克氏针内固定术, 术中照片示高温盐水止血垫塞入瘤腔中; (c) 术后3 d X线片; (d) 术后2个月因部分克氏针突出, 行部分克氏针取出术; (e) 术后20个月复查X线片; (f) 术后37个月复查X线片。均未见肿瘤复发

图3 患者3, 女, 29岁, 左膝疼痛3年余, 摔伤致疼痛加重伴活动受限半天, 诊断为左股骨远端骨巨细胞瘤并病理性骨折

4 讨论

骨巨细胞瘤是一种具有局部侵袭性、有复发倾向及潜在恶变可能的原发性骨肿瘤^[2], 易发于股骨远端、胫骨近端、肱骨近端等处, 常影响邻近关节功能。手术是骨巨细胞瘤的主要治疗手段, 目的是在彻底清除肿瘤组织的前提下, 尽可能保留自身关节、恢复肢体功能^[3]。手术治疗原则强调彻底性, 要求彻底清除病灶, 以防止肿瘤复发及恶化。手术方式主要包括肿瘤刮除术、肿瘤切除术和极少应用的截肢术。其中肿瘤刮除术是骨巨细胞瘤最常用的术式^[2], 但术后复发率高, 需要应用化学或物理措施处理瘤腔壁, 进一步减少肿瘤组织残存以降低术后复发率。目前临床常见的其他辅助灭活手段包括微波消融技术、冷冻技术(液氮或氩氦刀冷冻)、苯酚灭活、无水乙醇灭活、电流烧灼、高渗盐水灭活等技术^[6-8]。其中苯酚、液氮冷冻等传统化学辅助剂在术中应用时既要防止滴漏, 又要做到充分浸泡瘤腔, 操作起来较为困难, 存在一定副反应风险。氩氦刀、微波等灭活技术虽然更加方便可控, 但也存在安全性、技术参数、有效性评估等问题, 仍需进行更多的基础研究和临床数据验证。

巴氏高温灭活法是由巴氏灭菌法演变而来, 并在

食品及血制品中被广泛应用^[9]。而巴氏灭菌法运用于骨肿瘤灭活的想法源于 Manabe 的实验报告^[10]。有研究表明, 经过 70 °C 热处理 10 min 后, 肿瘤细胞可以被完全破坏^[11-12], 且能保留骨诱导性质^[13]。因此, 作为一种经济、成熟、简单、有效的灭活方式, 巴氏高温灭活法在骨与软组织肿瘤手术中逐渐被应用^[14-15]。此外有研究表明, 轻中度的高热(38~42 °C)可以增加肿瘤细胞的免疫原性, 调节免疫细胞活性, 包括抗原提呈细胞(APCs)、T 细胞和自然杀伤(NK)细胞等^[16], 而> 43 °C 的热能可直接消融肿瘤细胞, 释放肿瘤抗原诱导抗肿瘤免疫反应^[17]。Sugiura 等^[18]回顾性分析 1992 年至 2010 年间 46 例使用巴氏高温灭活法治疗的骨肿瘤患者, 平均随访 8.7 年, 结论为 46 例使用巴氏高温灭活瘤段回植 10 年存活率达 93.5%。Jeon 等^[19]对 15 例术中使用巴氏高温灭活法的股骨远端骨肉瘤患者进行 35 个月以上的随访, 术后平均 MSTS 评分为 86.5%, 结果令人满意。本研究回顾性分析巴氏高温灭活法在四肢骨巨细胞瘤治疗中的应用和临床疗效, 本团队采用简易巴氏高温灭活法, 将沸水中的高温止血垫取出后塞入瘤腔, 使高温止血垫与瘤壁充分接触, 从而起到灭活瘤壁的作用。操作过程中由台下巡回护

士采用红外测温器监测局部温度,待温度降至 50 ℃ 时重复以上操作,使瘤壁长时间(≥ 10 min)处于高温灭活状态,确保灭活效果。

本研究中纳入 29 例患者均在病灶扩大刮除、骨水泥填充内固定术的基础上联合巴氏高温灭活,平均随访为 56 个月。术后随访 1 例患者局部复发,复发率为 3.4%,骨巨细胞瘤合并病理性骨折患者术后复发率为 14.28%(1/7),MSTS 评分优良率为 86.2%,与其他灭活方式相比,肿瘤复发率及功能评分结果是可接受的,取得了满意的临床疗效。本研究中 2 例患者因部分克氏针松动行取出术,其余均未出现感染、伤口愈合不良、骨折等其他并发症。此 2 例患者均为股骨远端骨巨细胞瘤合并病理性粉碎性骨折患者,关节面难以重建,且单纯钢板螺钉无法固定所有骨块,因此采用克氏针固定联合巴氏高温灭活法:将碎骨片取出后,彻底刮除表面肿瘤、高速磨钻打磨瘤壁后,置入 50 ℃ 以上生理盐水中浸泡 10 min,灭活后将碎骨片重新拼接、克氏针原位固定,关节软骨下及缺损较大处行自体髂骨植骨,重建骨缺损外壳,最后予骨水泥填充瘤腔。灭活碎骨在克氏针固定、骨水泥黏合固定、自体骨桥接下逐渐愈合后形成整体,恢复关节功能。由于灭活骨回植后局部骨吸收,因此随访中均出现了克氏针松动脱出,影响关节活动,行局麻下拔除后膝关节功能良好,进一步随访术后均无局部复发。

巴氏高温灭活法操作简单,经济实惠,是一种可选的辅助灭活方式,值得在临床中推广应用。本研究还存在很多问题和需要进一步探讨的情况,在今后的治疗随访中笔者将不断完善,寻求更好的结果。本研究的局限在于:1)样本量较少,未来仍需要更大的样本量进行研究;2)本研究为回顾性分析且随访时间不统一,所用的手术技术(包括内固定方式)及肿瘤部位等不统一,无其他灭活措施作为对照组。

参考文献

- [1] WHO classification of tumours editorial board. Soft tissue and bone tumours; WHO classification of tumours, Vol. 3[M]. 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
- [2] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(14): 833-840.
- [3] FLETCHER C D M, BRIDGE J A, HOGENDOORN P C W, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013: 164-167.
- [4] MANABE J, AHMED A R, KAWAGUCHI N, et al. Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2004, 419: 258-266.
- [5] SUK K S, SHIN K H, HAHN S B. Limb salvage using

- original low heat-treated tumor-bearing bone[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2002, 397: 385-393.
- [6] 栗向东, 王臻, 郭征. 骨巨细胞瘤及其外科治疗选择[J]. 骨科, 2010, 1(2): 57-61.
- [7] 林育林, 张余. 骨巨细胞瘤及其辅助治疗研究现状[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2016, 8(2): 112-119.
- [8] 郭卫, 杨毅, 李晓, 等. 四肢骨巨细胞瘤的外科治疗[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(3): 177-182.
- [9] CHANDRA S, GROENER A, FELDMAN F. Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products[J]. Thrombosis Research, 2002, 105(5): 391-400.
- [10] MANABE J. Experimental studies on pasteurized autogenous bone graft [J]. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi, 1993, 67(4): 255-266.
- [11] RONG Y, SATO K, SUGIURA H, et al. Effect of elevated temperature on experimental swarm rat chondrosarcoma[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 1995, 311: 227-231.
- [12] SUGIURA H, YAMAMURA S, SATO K, et al. Remodelling and healing process of moderately heat-treated bone grafts after wide resection of bone and soft-tissue tumors[J]. Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery, 2003, 123(10): 514-520.
- [13] ITO T, SAKANO S, SATO K, et al. Sensitivity of osteoinductive activity of demineralized and defatted rat femur to temperature and duration of heating[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 1995, 316: 267-275.
- [14] NISHIDA Y, TSUKUSHI S, WASA J, et al. Vascularized fibular flaps enhance histological repair in pasteurized autogenous bone graft[J]. Annals of Plastic Surgery, 2011, 67(4): 416-420.
- [15] JEON D, KIM M W, SONG W, et al. Pasteurized autograft-prosthesis composite for distal femoral osteosarcoma [J]. Journal of Orthopaedic Science, 2007, 12(6): 542-549.
- [16] REPASKY E A, EVANS S S, DEWHIRST M W. Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists[J]. Cancer Immunology Research, 2013, 1(4): 210-216.
- [17] SKITZKI J J, REPASKY E A, EVANS S S. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer[J]. Current Opinion in Investigational Drugs, 2009, 10(6): 550-558.
- [18] SUGIURA H, NISHIDA Y, NAKASHIMA H, et al. Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas [J]. Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery, 2012, 132(12): 1685-1695.
- [19] JEON D, KIM M W, SONG W, et al. Pasteurized autograft-prosthesis composite for distal femoral osteosarcoma[J]. Journal of Orthopaedic Science, 2007, 12(6): 542-549.

(收稿日期: 2022-07-15)