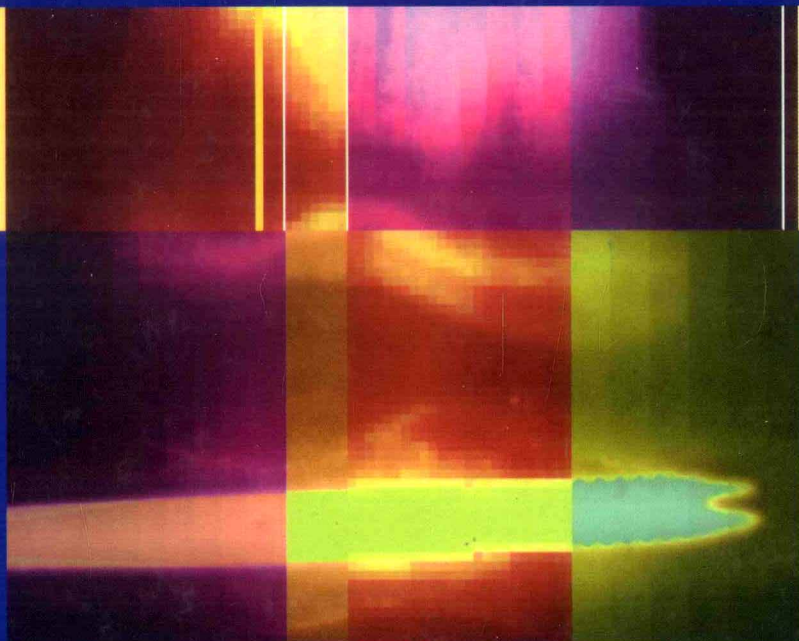


儿童骨肿瘤

Pediatric Bone Sarcomas
Epiphysiolsysis Before Excision

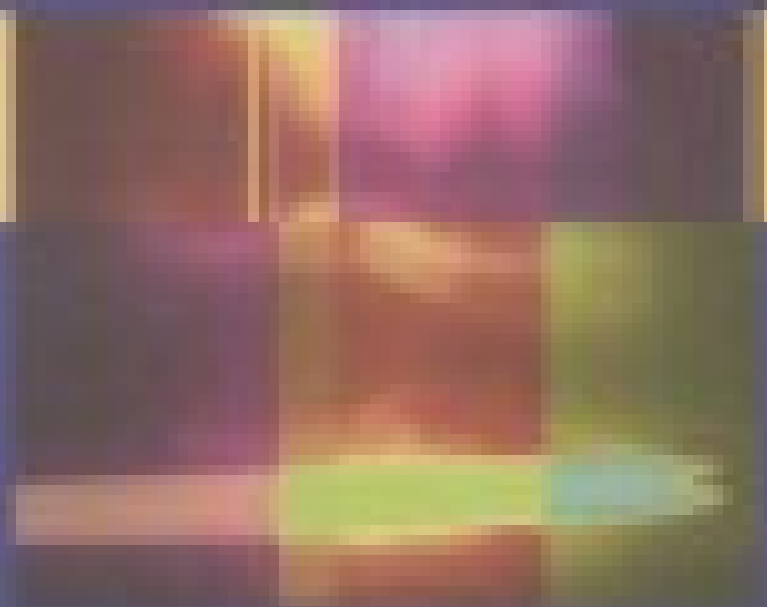


原 著 José Cañadell
Mikel San-Julian
主 译 胡永成

 人民卫生出版社

儿童骨肿瘤

Pediatric Bone Tumors:
Epiphysealysis Before Excision



主 编 刘建忠
副主编 王 强

主 审 陆 毅

人民卫生出版社

儿童骨肿瘤

Pediatric Bone Sarcomas Epiphysiolytic Before Excision

原 著 José Cañadell
Mikel San-Julian

主 译 胡永成

副主译 伦登兴 王 侃 陈广先

人民卫生出版社

Translation from the English language edition:
Pediatric Bone Sarcomas: Epiphysiolytic Before Excision by José Cañadell, et al.
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009
Springer is a part of Springer Science+Business Media
All Rights Reserved.

儿童骨肿瘤
胡永成 等译
中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

儿童骨肿瘤/(西)康纳德尔著;胡永成主译. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 12
ISBN 978-7-117-14808-5

I. ①儿… II. ①康…②胡… III. ①小儿疾病:
骨肿瘤-外科手术 IV. ①R738.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 194262 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2011-4553

儿童骨肿瘤

主 译: 胡永成
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 北京铭成印刷有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/32 印张: 6
字 数: 167 千字
版 次: 2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14808-5/R·14809
定 价: 50.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

儿 童 骨 肿 瘤

**Pediatric Bone Sarcomas
Epiphysiolytic Before Excision**

原 著 José Cañadell
Mikel San-Julian

主 译 胡永成

副主译 伦登兴 王 侃 陈广先

审 校 王 晗 万宁军 伍耀宏
尹梦帆 伦登兴

译 者 胡永成 黄洪超 伦登兴
陈广先 王 侃 徐丽娜

人 民 卫 生 出 版 社

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

随着影像技术和外科手术技术的不断发展,肿瘤假体设计和制作工艺的不断更新以及新辅助化疗的临床应用,人们对恶性骨肿瘤的治疗已不再满足于维持患者的生命,而是对如何恢复患肢功能、提高患者生命质量提出了更高的要求。在我国,儿童骨肉瘤和 Ewing 肉瘤的发病率较高,术后生存率较低,患肢功能较差,这给患者及家属带来了巨大的精神压力和经济负担。如何提高此类患者的术后生存率,改善患者的生活质量是国内外骨肿瘤医生的科研难题之一。目前,国内小儿骨肿瘤治疗方面尚无统一的标准,国外也鲜有系统介绍小儿骨肉瘤和 Ewing 肉瘤治疗的临床专著。José Cañadell 经过 20 多年的不断探索和临床研究,出版了儿童骨肿瘤的临床专著——*Pediatric Bone Sarcomas*。这本书系统介绍了保留骨骺肿瘤切除的新技术,即通过运用外固定支架,可控性撑开牵引生长板,使骨骺与肿瘤组织医源性分离,然后切除肿瘤。组织学和影像学检查均证实,这一技术是安全可靠的。患者术后临床并发症较少,患肢功能令人满意,无瘤生存率也非常乐观。

鉴于国内还没有系统介绍儿童骨肉瘤和 Ewing 肉瘤治疗方法的书籍,本书可为骨肉瘤的基础实验和临床研究提供很大帮助。而且骨肉瘤手术方法较多,术后效果参差不齐,本书列出了骨肉瘤各种治疗方法的利弊,有利于帮助临床医生针对不同年龄、不同部位的患者进行个性化治疗。我们期望保留骨骺的肿瘤切除新技术——术前行骺板撑开牵

引,能对国内小儿恶性骨肿瘤的治疗起一定的指导作用,并给予儿童骨肿瘤临床一线医生以良好的建议。

本书主要由天津医院骨肿瘤科青年医生翻译而成,因水平有限,难免有错漏之处,还请广大骨科同道及读者批评指正。

胡永成

2010年12月4日

生长板不累及是儿童及青少年骨干和干骺端骨肉瘤早期的特点。由于这个特点, José Cañadell 开展了一项创新性手术: 对骨骼未发育成熟的原发性恶性骨肿瘤患者, 在切除邻近生长板的肿瘤组织时保留骨骺。运用外固定支架, 骨骺及生长板可控性撑开牵引, 使骨骺与肿瘤组织医源性分离以更好更安全地在瘤体远端进行切除。患者的局部控制率表明这是一种成功可靠的肿瘤切除手术。Cañadell 技术是在对骨肉瘤生物学行为严密观察及对肿瘤侵及生长板形态模式的审察中形成的。José Cañadell 精通骨肉瘤的生物学行为、正常骨组织以及生长板生理, 且拥有大量辅助性检查与肿瘤治疗的经验。结合一个全新的治疗理念, Cañadell 发明了这一高超的手术方法来治疗部分难治性骨肿瘤患者。

本书是 Cañadell 近 20 多年努力的结晶。它再现了 Cañadell 验证如今众所周知的 Cañadell 技术有效性和安全性的步骤。通过对 Cañadell 技术基本原理仔细地分章讨论, 本书对骨肿瘤科医生在进行保留骨骺手术时有重要的指导意义。书中简图清晰, 论述深入浅出, 逻辑性强。Cañadell 谨慎选择了组织学和解剖学图片, 并明确强调了成功实施这项技术的重要因素。本书的一个鲜明特色是: Cañadell 在本书最后部分还总结了一些问题及答案以更好地帮助读者理解这项技术。

Cañadell 技术是独创的, 在肌肉骨骼系统肿瘤的治疗中占有重要地位。

Franklin H. Sim

美国 明尼苏达州 罗切斯特

前言

过去 30 多年里,恶性骨肿瘤的治疗取得了巨大进步。对恶性骨肿瘤认识的不断深入,影像学技术的发展,手术技术的改进,尤其是化疗药物的出现,都明显改善了恶性骨肿瘤患者的预后。

30 年前,医生满足于维持患者的生命;而当今,随着患者生存率的不断提高,骨科医生所面临的挑战是如何保留肢体及其功能且避免相关的并发症。30 年前,没有任何医生会考虑到对关节周围肿瘤的患者进行肢体保留;当今,这却成了每个骨科医生的治疗目标。

自 1984 年开始,我们科室开始应用 Cañadell 技术,即在儿童干骺端骨肿瘤患者中术前行骺板撑开牵引术以保留关节。这项技术日后在骨肿瘤医生中越来越流行。本书详细阐述了这项技术的原理,我们应用这项技术的原因,以及该如何选择合适的患者等。

José Cañadell

Mikel San-Julian

西班牙 潘普洛纳

我们非常感谢对本书提供帮助的每一个人,尤其是纳瓦尔大学临床教学医院骨科和创伤科的全体成员,包括手术室、门诊和实验室的工作人员。他们的工作以及严谨的科研计划,有助于完善这项技术并进一步扩展了其适应证的范围。

我们也感谢其他科室的专家,尤其是放射科、小儿科和病理科。他们和我们一起承担了这项技术风险,并帮助我们开拓了应用前景。同时,本书是多学科共同努力的结果,没有那些技术的发展就不会有本书的出现。如儿科主任 Luis Sierrasesúmaga 就是其中的一位。他对本研究的杰出贡献是严格制定治疗标准以及对患儿无微不至的照顾,一直鼓舞和支持着我们。

我们也感谢护理人员: Maite Moyano, Pilar Lacasa, Ana Villanueva, Natividad Iribarren, Carmen Sánchez, Isabel San-Martin 等,她们向医生及患者给予信赖的和无价的帮助。

最后,我们感谢 Paz Gúrpide 为本书提供的纲要, Javier Gardeta 提供的插图,以及 David Burdon 的翻译。

作者

Jesús Dámaso Aquerreta, M.D.

Department of Radiology
University of Navarra
Avda. Pio XII, 36
31008-Pamplona, Spain
e-mail: Jdaquerret@unav.es

Alberto Benito

Department of Radiology
University of Navarra
Avda. Pio XII 36
31080-Pamplona, Spain
e-mail: albenitob@unav.es

José Cañadell

Department of Orthopaedic Surgery
University of Navarra
Avda. Pio XII 36
31080-Pamplona, Spain
e-mail: mmlopez@unav.es

Jose A. Cara, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery
Marbella Salud, Avda. Ricardo Soriano
36, 1º -, Edificio Maria III
Marbella Malaga 29600, Spain
e-mail: JAC.CARA@terra.es

Maria Dolores Lozano

Department of Pathology

University of Navarra
Avda. Pio XII 36
31080-Pamplona, Spain
e-mail: mdlozano@unav.es

Francisco Forriol, M.D., Ph.D.

Research Department, FREMAP
Ctra Pozuelo, 61, Majadahonda
Madrid 28220, Spain
e-mail: fforriol@fremap.es

Moirra Garraus

Department of Pediatrics
University of Navarra
Avda. Pio XII 36
31008-Pamplona, Spain
e-mail: mgarraus@unav.es

Miguel A. Idoate, M.D., Ph.D.

Department of Pathology
University of Navarra
Avda. Pio XII, 36
31008-Pamplona, Spain
e-mail: maidoate@unav.es

Fernando Lecanda

Oncology Division. Lab 1.02
Center for Applied Medical Research
(CIMA)
University of Navarra

Avda. Pio XII-55
31080-Pamplona, Spain
e-mail: flecanda@unav.es

Mathew J. Most, M.D., Ph.D.
Department of Orthopedic Surgery
Mayo Clinic, 200 First Street SW
Rochester, MN, USA
e-mail: mathewjmost@hotmail.com

Julio de Pablos
Department of Orthopaedic Surgery
Hospital San Juan de Dios
c/ Beloso Alto 3
31006-Pamplona, Spain
e-mail: brupa@ohsjd.es

Ana Patiño-Garcia, M.D., Ph.D.
Laboratory and Department of Pediatrics
University Clinic of Navarra
Irunlarrea SN, Pamplona
Navarra 31080, Spain
e-mail: apatigar@unav.es

Mikel San-Julian, M.D., Ph.D.
Department of Orthopedic Surgery
University of Navarra
Avda. Pio XII, 36
31008-Pamplona, Spain
e-mail: msjulian@unav.es

Luis Sierrasesumaga-Ariznabarreta, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics
University of Navarra
Avda. Pio XII, 36
31008-Pamplona, Spain
e-mail: lsierra@unav.es

Franklin Sim
Department of Orthopaedic Surgery
Mayo Clinic
200 First Street
Rochester 59905, Minnesota, USA
e-mail: sim.franklin@mayo.edu

Jesús Vazquez†
Department of Pathology
University of Navarra
Avda Pio XII, 36
31080-Pamplona, Spain

Marta Zalacain
Laboratory and Department of Pediatrics
University Clinic of Navarra
c/Irunlarrea SN
31080-Pamplona, Spain
e-mail: mzalacaind@unav.es

†Dr Vazquez died several years ago, but he contributed very much to chapter 5 of this book.

目录

第1章	儿童骨肉瘤的治疗	1
第2章	骨肉瘤的分子生物学	21
第3章	儿童四肢骨肉瘤的保肢手术	37
第4章	生长板与恶性骨肿瘤的相关研究	67
第5章	骺板对干骺端骨肉瘤屏障作用的组织学研究	83
第6章	恶性骨肿瘤累及生长板:影像学检查与组织学 检查的关系	93
第7章	保留骨骺肿瘤切除术的影像学适应证	103
第8章	保留骨骺的干骺端骨肿瘤切除术:术前骨骺牵引	117
第9章	临床结果	127
第10章	保留骨骺的其他技术	163
第11章	问题与解答	173

儿童恶性骨肿瘤患者术后肢体功能的恢复非常重要。恶性骨肿瘤成功治疗的关键在于综合治疗,而机体对化疗药物的良好反应及严谨的手术操作对于肿瘤的成功治愈也非常重要。

导论

儿童及青少年骨肿瘤的最佳治疗方案是综合疗法,包括手术及放、化疗。骨肿瘤的成功治疗在于早期诊断和医师丰富的临床经验。所以我们建议骨肿瘤患者到高度专业的医疗中心进行医治^[1]。

在欧洲,恶性骨肿瘤的平均发病率为 6 ~ 7/100 万,一般来说约占儿童肿瘤的 5% ~ 7%,最常见的为骨肉瘤和 Ewing 肉瘤。前者在恶性骨肿瘤中的比例略超 50%,后者 40% 以上,软骨肉瘤仅占 2% 左右(患病率为 0.1/100 万)。在年龄极小的患者中骨肿瘤非常罕见,但其发病率随年龄的增长而增加,约超过 10% 的骨肿瘤发生在 10 ~ 14 岁年龄组。5 岁以前发生骨肉瘤较罕见,此时 Ewing 肉瘤要稍多于骨肉瘤。5 ~ 9 岁组两种肿瘤的发生率相同。但在 10 ~ 14 岁组,骨肉瘤发生率超过 Ewing 肉瘤。此外,Ewing 肉瘤在男性中发病率稍高^[2]。

骨肉瘤的治疗

最初,骨肉瘤仅仅进行局部治疗,预后很差;20 世纪 80 年代随着

1

化疗应用于骨肉瘤的治疗,明显改善了患者的预后。骨肉瘤确定诊断时,10%~20%患者已存在远处转移灶^[3]。然而如果仅接受局部治疗,则大部分局部病变患者在一年之内就可能发生病灶转移。说明在骨肉瘤确诊时,多数患者已存在肺内微小转移灶了。而如果进行综合治疗,则70%的局部骨肉瘤患者能够治愈。

手术

手术治疗的目的是对肿瘤进行“整块”切除并尽可能保留患肢功能。只有完整切除肿瘤才能实现它的局部控制。按 Enneking 定义,完整切除意味着肿瘤组织(包括活检瘢痕)及周围覆盖正常组织的一并切除^[4]。与其他肉瘤相比,局限性骨肉瘤患者术后病情缓解的可能性对其最终治愈非常重要^[5]。这就是局部控制手术要求完全切除的原因。过去,在保守手术与截肢手术的选择上存在争议;而目前采用保肢疗法,只有4%~10%患者出现局部复发,这在截肢技术和保肢治疗之间没有差别^[5]。绝大多数患者可实施保肢手术^[6]。

目前,截肢技术仅用于原发性肿瘤不可能切除的患者。近几年,保肢技术迅速发展。由于新辅助化疗、生物力学工程及影像学技术的不断完善,约90%的骨肿瘤患者适合保肢治疗^[6]。

化疗

辅助性化疗应用前,超过80%的骨肿瘤患者会发生肿瘤转移。

20世纪60~70年代首次进行个性化化疗药物的研究,并在非随机试验基础上确立了化疗药物在骨肉瘤治疗中的作用。

20%~40%存在转移病灶的患者对个性化化疗药物有治疗反应,如应用大剂量甲氨蝶呤或阿霉素^[7]。

在一项多机构参与的研究中,将患者随机分为单纯手术治疗组和手术联合化疗组。此研究结果使全身化疗在骨肿瘤治疗中的重要地位最终明确确立^[8]。

此后,铂化合物、阿霉素及大剂量甲氨蝶呤的不同组合方案组成了

化疗的基础,并治愈了 50% ~ 75% 的局限性肿瘤患者。

T-10 方案的经验

20 多年来,骨肉瘤的化疗一直遵循 T-10 方案的基本原则。T-10 方案及其改良方案包含大剂量甲氨蝶呤、阿霉素、顺铂、博来霉素混合物、环磷酰胺及放线菌素等化疗药物。应用 T-10 方案进行治疗,骨肉瘤 5 年无瘤生存率约为 70%^[9]。在欧洲骨肉瘤协作组(European Osteosarcoma Intergroup, EOI)进行的一项研究中,患者被随机分组并分别接受 T-10 治疗方案和一个简单的化疗方案,如单纯接受顺铂和阿霉素 6 个疗程。最终两组结果相同,这表明包含顺铂和阿霉素的简单化疗方案也能治愈 50% 以上未发生转移的骨肉瘤患者^[10]。

T-10 治疗方案及前身 T-7 方案最重要的贡献之一是,揭示了机体对新辅助化疗的治疗反应是局限性骨肉瘤患者最重要的预后因素^[11]。然而,术前或术后应用阿霉素,顺铂及异环磷酰胺的强化治疗并没有改善最终治疗结果^[12-15]。

异环磷酰胺或异环磷酰胺联合依托泊苷治疗骨肉瘤

异环磷酰胺已用于骨肿瘤的化疗。最初的研究结果显示,异环磷酰胺能够作为独立的影响因素使 10% ~ 60% 的顽固性肿瘤患者产生治疗反应。因此,一些学者已开始用它来治疗对化疗反应较差的患者^[16]。最初异环磷酰胺的应用剂量为 5 ~ 8g/m²,但现在认为较高剂量(12 ~ 18g/m²)可能更为有效^[17]。儿童肿瘤治疗组(Pediatric Oncology Group, POG)的一项研究显示,异环磷酰胺应用剂量为 12g/m² 时,能使 27% 未经治疗的转移性肿瘤患者产生治疗反应^[17]。目前异环磷酰胺已成为骨肿瘤治疗的一线药物,但其最终治疗效果仍不明确^[18]。

烷化剂联合应用依托泊苷可起到协同抗肿瘤作用。因此异环磷酰胺联合依托泊苷 3 ~ 5 天一周期的间歇性治疗方案已开始应用于临床,并在顽固性骨肉瘤患者中(其中包括之前已接受异环磷酰胺治疗的患者)取得了 15% ~ 48% 的反应率^[19]。最近,POG 研究人员将上述