

综述

骶骨骨巨细胞瘤的手术重建和辅助治疗研究进展

Advances in surgical reconstruction and adjuvant therapy of giant cell tumor of the sacrum

刘艳成, 胡永成, 马信龙

(天津市天津医院骨科 300211)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.06.11

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2021)-06-0556-05

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)是一种具有侵袭性的良性肿瘤, 中国 2017 年的发病率为每百万 1.49~2.57, 远高于日本的 1.25 和美国的 1.38^[1]。2020 年第五版 WHO 骨肿瘤分类中将 GCTB 纳入富含破骨性巨细胞的肿瘤大类, 进一步划入中间型(局部侵袭性, 偶见转移型)和恶性(恶性 GCTB)两个亚组^[2]。GCTB 好发于股骨远端、胫骨近端和桡骨远端, 其次是骶骨^[3-4], 在骶骨良性肿瘤中发病率最高^[5]。

骶骨解剖上是躯干和下肢的重要连接部位和力转换中心, 其前方贴附盆腔的两侧髂血管及大量分支, 似一个“血窦”样结构, 自身血液供应异常丰富, 伴发 GCTB 时大量新生血管, 传统手术切除出血异常汹涌。手术可分为病灶内刮除和广泛切除两大类。病灶内刮除可保留骶神经, 但复发率较高, 可达 28.6%~42.7%^[6-10]; 广泛切除可减少肿瘤复发, 但需牺牲较多骶尾部神经, 部分患者需长期结肠造瘘和佩戴尿管, 生活质量明显下降。对于肿瘤巨大难以切除或复发者, 有多种辅助治疗方法可供选择, 如连续/选择性动脉介入栓塞(serial/selective arterial embolization, SAE)、放射治疗、药物治疗等。近些年骶骨 GCTB 治疗取得了明显的进步, 包括术中腹主动脉球囊止血, 手术切除技术改良, 个体化 3D 打印内置物重建, 靶向抑制肿瘤生长药物使用等, 笔者将围绕上述内容展开综述。

1 诊断

近年国内相继发表了 GCTB 的临床诊疗指南和循证诊疗指南^[3, 11], 骶骨 GCTB 特点是女性 20~40 岁患者好发, 早期一般无明显症状, 肿瘤侵袭及神经可引起腰部钝痛、酸胀, 骶尾/下肢部麻木等症状, 严重者可出现二便功能障碍或步态异常。影像学 CT 可看到典型的溶骨性改变, MRI

有助于判断肿瘤侵袭的软组织范围, 典型表现为 T1WI 低中信号和 T2WI 中高信号, 部分可见病变内液化、坏死、出血形成的高低混杂信号、液液平面及含铁血黄素沉积形成的低信号等特征。增强 CT/MRI 有助于观察肿瘤的血供情况, 针吸活检/切开活检是明确诊断的最主要手段。

2 手术治疗

2.1 分区、分型、分级

解剖分区与术式密切相关, 解剖上骶 1(S1)和骶 2(S2)的侧方通过骶髂关节与髂骨及下肢关节相连, 与腰部稳定性密切相关。高位骶神经支配的肌肉影响行走步态和二便功能。目前广泛应用是 Fournier 等^[12]提出的解剖分区法, 以 S1/2 间盘和 S2/3 间盘为界, 将骶骨分为高位、中位、低位三个分区。2011 年 Li 等^[13]总结骶骨原发性恶性肿瘤基础上, 根据肿瘤侵袭范围将分为五型, I 型累及高位骶骨, 伴/不伴中、低位骶骨; II 型累及中位和低位骶骨; III 型仅累及低位骶骨; IV 型累及矢状面半骶骨; V 型骶骨肿瘤累及 L5 椎体; 根据分型, 建议 I 型、IV 型、V 型选择前-后联合入路手术, 单纯后路手术可能导致 L5 和 S1 前方贴附的髂血管损伤撕裂, 经过后路修补非常困难, 进而引起大出血; II 型和 III 型选择后路手术; 此分型是依据骶骨恶性肿瘤提出, 同样适用于需要整块切除的 GCTB。常用的 GCTB 分级是 1987 年 Campanacci 等^[14]基于放射学表现提出的: I 级, 边界清晰, 骨皮质完整或骨皮质轻度变薄, 反应骨较薄; II 级, 边界相对清晰, 骨皮质变薄、膨胀, 但结构尚完整; III 级, 骨皮质破坏, 软组织肿块形成。

2.2 病灶内刮除/切刮术

病灶内刮除手术对骶尾部神经损伤较小, 最大限度保留关键的行走和二便功能。Thangaraj 等^[10]随访英国皇家骨科医院 20 年的共 9 例骶骨 GCTB, 随访 2~21 年, 其中 3 例囊内刮除术后复发, 后经过动脉栓塞、再次手术或者放疗得到良好控制。Guo 等^[9]为了观察肿瘤病灶内手术的疗效, 采取切除联合刮除的手术方法治疗 24 例骶骨 GCTB, 局限于 S1 和 S2 进行肿瘤刮除, 累及 S3 及其尾侧经肿瘤大块切除, 如果两部分均受累, 则尾侧切除, 近端刮除。术

基金项目: 北京卫生健康公益基金会项目(B20371FN)

第一作者简介: 男(1979-), 副主任医师, 骨科博士, 研究方向: 骨与软组织肿瘤

电话: (022)60910276 E-mail: liutj2001@163.com

通讯作者: 马信龙 E-mail: mxltjy@163.com

中采用切开腹主动脉阻断或者经皮穿刺腹主动脉球囊临时阻断肿瘤血供,平均随访 58 个月的复发率为 29.2%,其中保留双侧 S3 神经根者可保均留全部大小便功能。郭卫等^[15]进一步报道 35 例骶骨 GCTB,采用切刮术,术中使用主动脉阻断技术的出血量明显减少,肿瘤局部复发率为 30.43%,明显少于未使用血管阻断组的 60.67%。

2.3 广泛切除术

广泛切除适应证和肿瘤的侵及范围以及性质密切相关。总结如下:①所有仅累及低位骶骨病例;②累及高位、中位骶骨可采用病灶内刮除,如果低位骶骨同时受累则先行低位骶骨肿瘤边缘或者广泛切除,高位肿瘤再刮除;③若肿瘤侵及范围较广且为复发病例,或诊断恶性 GCTB,在充分出血控制前提下可行广泛切除术^[3,11,16]。根据切除范围 Sahakitrungruang 等^[17]将高位骶骨肿瘤广泛切除分为三类:(1)S1 部分切除术:适合于边界不超过 S1 和骶髂关节的肿瘤,在 S1/2 之间和骶髂关节截骨;(2)全骶骨切除:适合于边界不超过 S2 和骶髂关节的肿瘤,进行 L5/S1 椎间盘切除和双侧骶髂关节截骨;(3)扩大全骶骨切除术:适合于肿瘤侵及至骶髂关节,进行 L5/S1 椎间盘切除和骶骨截骨,整块切除骶髂关节。尽管广泛整块切除术可降低肿瘤的复发率,但鉴于 GCTB 局部侵袭为主特点,广泛切除出血量大,高位骶骨肿瘤需牺牲重要的功能骶神经,其适应证有限。决定实施整块广泛切除时,应准备完善的术中止血措施并由经验丰富的 MDT 团队协作为宜^[13,18,19]。

2.4 腰骶部稳定性重建

一般切除一半以上骶髂关节会影响腰骶部稳定性,需要内固定重建^[20]。Bederman 等^[21]系统综述了 23 篇文章的 43 例全骶骨切除后重建,分为三大类:脊柱骨盆重建、骨盆后环重建、脊柱前柱重建。脊柱骨盆重建是最基础和有效的重建方式,通常选择 L3~L5 的椎弓根钉固定,通过钛棒连接骶骨钉,既往研究认为后路的双棒和双骶骨钉是最佳的脊柱骨盆重建方法^[22,23]。但由于缺乏轴向上固定棒的旋转稳定性,早期的脊柱骨盆稳定主要依靠骶尾部肌肉和瘢痕的连接,可导致骶骨的骨折和内固定失败^[24,25]。骨盆后环重建指将双侧骶骨通过内固定连接,可用骶骨棒或者 AO 板,通常作为脊柱骨盆固定的补充,并没有明显增强内固定的稳定性^[26,27]。前柱重建可分享大量内固定载荷,对于减少内固定失败至关重要,Bederman 等^[21]报道的是否使用前柱重建的内固定失败率分别为 12.5%和 17.4%。

3D 打印技术又称作增材制造 (Additive Manufacturing),融合了计算机辅助设计、材料加工与成形技术,可以个体化定制骨科内置物,近几年在骨肿瘤切除后的重建中广泛应用。Wei 等^[28]报道 1 例脊索瘤二次复发病例,一期行大块全骶骨切除后路全骶骨切除,3D 打印钛合金假体重建,通过三个粗糙接触面分别于 L5 下终板、双侧骶髂关节固定,随访 1 年患者可下地行走,内固定牢固。Lv 等^[29]采用后路一期分块全骶骨切除 5 例高位 GCTB,保留双侧 S1-S3 神经根,采用 3D 打印组配式假体重建骶骨缺损,最早

术后 2 周可以下地行走,平均随访 15 个月无肿瘤复发,CT 随访可见假体与骨界面的骨长入良好。

2.5 神经功能重建

全骶骨切除术或者扩大高位骶骨切除术不可避免要牺牲骶神经,相关的并发症包括步态异常、直肠、膀胱括约肌和性功能障碍等。文献报道,牺牲 S3 神经根会导致性功能障碍,而切除双侧 S2 神经会导致失去正常的直肠和膀胱功能^[30,31]。骶神经切除之后的功能重建一直是研究的重点和难点。1994 年 Xiao 等^[32]将小鼠的 L4 腹侧神经根近端移植到 L6 神经根的远端,保留 L4 背侧神经根的完整性,这个实验结果取得了很大突破,制作了人工“皮肤-中枢神经系统-膀胱”的反射通路来替代损伤后的排尿反射。2009 年 Lin 等^[33]用狗进行实验,将 L5 腹侧神经根移植到 S2 腹侧神经根,成功制作了“肌腱-中枢神经系统-膀胱”神经反射通路。以上两个实验均是硬膜内缝合神经根,存在术后脑脊液漏风险,神经生长所需时间较长,辨别硬膜内腹侧或背侧神经根困难等问题,2014 年 Zhou 等^[34]通过人体标本实验,证实了硬膜外神经吻合的可能性,S1 腹侧神经根可与 S2 神经根直接缝合而不用神经移植。Zheng 等^[35]临床上进行了前后入路全骶骨切除,术中双侧 S1、S2、S3 神经前路切断,一期后路切除肿瘤后显微镜下神经根重建,其中 40%的病人术后 1 年的直肠和膀胱功能获得明显恢复。2018 年 Yang 等^[36]的人体标本研究进一步证实可将 S2 和 S3 的腹侧神经根同时与 S1 的腹侧神经根缝合来治疗神经源性膀胱。

2.6 术后并发症

骶骨 GCTB 手术出现并发症概率较高。包括术中大出血、切口感染不愈合、术后持续疼痛、内固定断裂、尿路感染等^[12,37]。郭卫等^[15]一组 35 例后路手术者,术后 14 例 (40%) 患者出现切口问题,经过引流和再次清创延期愈合,其中 2 例行再次转移皮瓣手术。Verlaan^[38]统计了 16 例骶骨大块切除的长期并发症,术后第 1 年内出现了 73 个主要并发症,平均每人 4.6 次,进行了 73 次侵袭性治疗,其中的 82%是处理伤口愈合和感染;术后第 2 年开始出现 32 个主要并发症,进行过 39 次侵入性操作,大多数与泌尿系感染等问题有关。

3 药物治疗

目前常用于 GCTB 全身治疗的药物主要有两大类:双膦酸盐类和 Denosumab。二者对 GCTB 细胞的作用机制不同。Shibuya 等^[39]做了一项对比二者的体外实验,从 3 个病人中分离出 GCTB 细胞,然后将细胞分解成破骨细胞,破骨细胞前体和正在增殖的纺锤体基质细胞,观察二者对破骨细胞分化、生存、和骨吸收的影响。结果 Denosumab 和唑来膦酸均可抑制含有破骨细胞前体的单核细胞分化为破骨细胞,两种药物牙本质切片培养均可抑制骨吸收。除此之外,唑来膦酸可以看到和剂量正相关的抑制肿瘤细胞生长,抑制破骨细胞的存活,Denosumab 没有此项作用。

3.1 双磷酸盐类

Xu 等回顾研究了 35 例骶骨 GCTB, 采用保留骶神经的病灶内刮除或者分块切除, 分成两组, 一组术后未使用双磷酸盐药物, 另一组每 4 周使用一次至术后 2 年^[40], 结果联合双磷酸盐治疗组 2 年复发率 10.53%, 明显低于对照组的 43.75%。2019 年 Shi 等^[41] Meta 分析术后是否使用双磷酸盐对于 GCTB 复发率的影响, 纳入 7 项研究的 332 例患者数据, 结果无论 Campanacci 分级高低, 双磷酸盐治疗组的复发率明显低于对照组。病灶内刮除手术者使用双磷酸盐组的局部复发率更低; 无论是否使用双磷酸盐, 广泛切除者的复发率在两组间无差异。

3.2 Denosumab

GCTB 主要包括 3 种主要细胞类型: 间充质基质细胞、单核细胞和多核破骨细胞样巨细胞^[42]。破骨细胞样巨细胞分泌核因子 κ B 活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK), 基质细胞被认为是主要的肿瘤成分, 可分泌大量 RANK 配体 (RANKL) 的受体激活剂, 促进 RANKL 和 RANK 结合, 进一步促进破骨细胞的形成和存活^[43,44], 这是 GCTB 重要的溶骨机制。Denosumab 是人单克隆 RANKL 抗体, 可与 RANKL 结合从而竞争 RANK-RANKL 结合机制, 抑制破骨细胞的形成。美国 FDA 于 2013 年 6 月批准 Denosumab 适用于不能手术切除或者切除后会引发严重并发症的成年人 and 骨骼发育成熟的 GCTB 患者^[45,46]。Denosumab 可作为阶梯综合治疗的选择, 1 例高位骶骨 GCTB 患者^[47]经过 3 个月选择性肿瘤血管栓塞和 10 个月连续唑来膦酸治疗无效果, 改用 denosumab 每月皮下注射 120mg 治疗 1 年, 臀部疼痛消失, 肿瘤出现明显的再度钙化和硬化。

Denosumab 可否诱发 GCTB 恶变存在争议。有研究认为使用 denosumab 增加了恶变概率, 但也有多项研究描述了 denosumab 治疗后的 GCTB 组织学形态与肉瘤的组织学非常相似, 但并没有肉瘤具有的侵袭性表现^[48-50]。Palmerini 等^[51]的一项二期临床多中心研究 526 例 GCTB 患者, 均至少注射一剂 denosumab, 其中的 20 例 GCTB (3.8%) 后来诊断为恶性肿瘤, 包括 5 例原发恶性肿瘤, 4 例肉瘤变, 6 例其他恶性肿瘤, 5 例继发恶性肿瘤。可见大多数恶性肿瘤在使用 denosumab 之前已经存在。临床上使用 denosumab 治疗后, 当发现钙化不良或者使用无症状改善时应警惕恶性可能。

4 SAE

骶骨 GCTB 有丰富的血供, SAE 可缓解神经痛, 缩小肿瘤的体积, 肿瘤边缘再次钙化, 最终控制肿瘤进展。文献报道, 选择性阻断肿瘤的滋养血管可以单独作为控制肿瘤生长的治疗方法, 也可以作为手术的减少出血的预防措施和术后肿瘤复发的治疗^[7,10,52-54]。Lackman^[52]随访了 5 例骶骨巨大 GCTB 采 SAE 每 4~6 周一次, 直到没有肿瘤血管再生, 其中的 3 例在 2 年时观察到肿瘤边缘钙化, 平均随访

6.7 年, 4 例病情无进展, 1 例肺部和全身转移经过放疗和化疗无效, 于诊断 18 个月后死亡。Hosalkar 等^[53]观察了 9 例巨大骶骨 GCTB 采用 SAE 方法, 7 例肿瘤平均随访 7.8 年无肿瘤进展。于秀淳^[54]报道了 1 例累及骶髂关节的 GCTB, 术前采用选择性动脉栓塞 (SAE) 并同时灌注顺铂, 肿瘤刮除植骨后 9 年无复发。Zhou 等^[7]随访了 28 例脊柱 GCTB (15 例骶骨) 术前 2~3d 进行 SAE, 均选择囊内刮除肿瘤, 平均术中出血约 1500ml, 随访 86 个月 7 例复发, 其中 6 例再次手术翻修后未复发, 1 例带瘤生存, 病情稳定。

5 放疗

早期研究发现, GCTB 对于放疗比较敏感, 可以作为术后的辅助手段灭活残余肿瘤^[55-57]。对于治疗剂量的放疗 GCTB, 有报道可以达到良好的局部控制率和最低的副作用^[58]。Ma 等^[59]综述了 13 个研究中的 42 例脊柱 GCTB, 给予治疗剂量放疗, 1 年局部控制率 85.4%, 2 年局部控制率 80.2%, 平均随访 38 个月无恶变病例。尽管如此, 放疗可引起脊髓和神经根损伤, 甚至诱发肿瘤恶变^[60], 一般不推荐放疗作为一线治疗。Palmerini 等^[61]系统综述了 8 个临床放疗研究, GCTB 进行放疗后恶变率为 4.8%。

6 综合治疗

中国医师协会骨科医师分会骨肿瘤专业委员会 2018 年的 GCTB 指南对于中轴骨的巨细胞瘤无法切除者, 建议 SAE 联合 Denosumab, 同时还可合并使用干扰素或者聚乙醇-干扰素及放疗^[11] (证据等级 I B)。Thangaraj 等^[10]于 2010 年报道了 9 例随访 2~21 年的骶骨 GCTB, 提出其治疗路径, 首先行 SAE, 肿瘤控制可观察, 肿瘤局限则切除, 肿瘤进展则刮除, 必要时辅助腰椎骨盆固定; 肿瘤再次复发则再次 SAE, 必要时放疗, 3 例复发均用此路径得到控制。2020 年 Puri 等^[62]报道了 13 例骶骨 GCTB, 其中 12 例累及高位骶骨, 均采用 Denosumab、SAE、放疗三结合方法, 平均随访 31 个月, 10 例病情无进展而且无症状, 2 例病情无进展, 偶尔疼痛, 1 例死亡。他们的治疗路径是首月 (第 1、8、15、28 天) 进行四剂 120mg 的 Denosumab 皮下注射, 然后每 4 周一剂 Denosumab, 第 4 周开始 SAE, 直到 MRI 评价肿瘤稳定, 每 10~12 周随访一次, 肿瘤无进展则定期随访, 若进展则选择 Denosumab 和/或 SAE, 和肿瘤专家讨论选择放疗。

7 总结

骶骨的 GCTB 为侵袭性溶骨性肿瘤, 其肿瘤血供异常丰富, 解剖上与周围血管神经关系密切, 充分的围手术期止血措施对于完全切除肿瘤和减少复发率非常重要。中国医师协会骨科医师分会骨肿瘤专委会的指南推荐^[11], 对于首诊的骶骨 GCTB 病例, 任何 Campanacci 分级, 高位骶椎 (S1 和 S2) 均采取刮除术, 低位骶椎 (S3 及以下) 均采取广泛切除或边缘切除 (证据等级 1B)。肿瘤巨大难以切除

或者复发者可选择 Denosumab、SAE、放疗等联合控制肿瘤,达到降期手术或者避免手术的目标。高位骶骨肿瘤完全切除术后可采用个体化 3D 打印假体重建,重建腰椎前柱和骨盆前、后环的稳定性,可早期活动和减少内置物并发症。

8 参考文献

- Roessner A, Smolle M, Hayback J. Giant cell tumor of bone: morphology, molecular pathogenesis, and differential diagnosis [J]. Pathologe, 2020, 41(2): 134-142.
- 刘斯润,蔡香然,邱麟. 新版(2020)WHO 骨肿瘤分类解读[J]. 磁共振成像, 2020, 11(12): 1086-1091.
- 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.
- Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. Giant-cell tumor of bone: An analysis of two hundred and eighteen cases[J]. J Bone Joint Surg Am, 1970, 52(4): 619-664.
- Wang J, Li D, Yang R, et al. Epidemiological characteristics of 1385 primary sacral tumors in one institution in China [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 297.
- Doita M, Harada T, Iguchi T, et al. Total sacrectomy and reconstruction for sacral tumors[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(15): E296-E301.
- Zhou M, Yang H, Chen K, et al. Surgical treatment of giant cell tumors of the sacrum and spine combined with pre-operative transarterial embolization [J]. Oncol Lett, 2013, 6(1): 185-190.
- Jamshidi K, Bagherifard A, Mirzaei A, et al. Giant cell tumor of the sacrum: series of 19 patients and review of the literature[J]. Arch Bone Jt Surg, 2017, 5(6): 443-450.
- Guo W, Ji T, Tang X, et al. Outcome of conservative surgery for giant cell tumor of the sacrum[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2009, 34(10): 1025-1031.
- Thangaraj R, Grimer RJ, Carter SR, et al. Giant cell tumor of the sacrum: a suggested algorithm for treatment [J]. Eur Spine J, 2010, 19(7): 1189-1194.
- 郭卫, 李建民, 沈靖南, 等. 骨巨细胞瘤临床循证诊疗指南 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(4): 276-287.
- Fourney DR, Rhines LD, Hentschel SJ, et al. En bloc resection of primary sacral tumors: classification of surgical approaches and outcome[J]. J Neurosurg Spine, 2005, 3(2): 111-122.
- Li D, Guo W, Tang X, et al. Surgical classification of different types of en bloc resection for primary malignant sacral tumors[J]. Eur Spine J, 2011, 20(12): 2275-2281.
- Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone[J]. J Bone Joint Surg Am, 1987, 69(1): 106-114.
- 郭卫, 唐顺, 燕太强, 等. 切刮术治疗骶骨骨巨细胞瘤的结果评价[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(8): 635-639.
- 郭卫, 杨毅, 姬涛, 等. 骶骨骨巨细胞瘤的外科治疗方法及结果评价[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(1): 9-13.
- Sahakitrungruang C, Chantira K, Dusitanond N, et al. Sacrectomy for primary sacral tumors[J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52(5): 913-918.
- Guo W, Tang X, Zang J, et al. One-stage total en bloc sacrectomy: a novel technique and report of 9 cases [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2013, 38(10): E626-E631.
- Zang J, Guo W, Yang R, et al. Is total en bloc sacrectomy using a posterior-only approach feasible and safe for patients with malignant sacral tumors [J]. J Neurosurg Spine, 2015, 22(6): 563-570.
- Gunterberg B, Romanus B, Stener B. Pelvic strength after major amputation of the sacrum: an experimental study [J]. Acta Orthop Scand, 1976, 47(6): 635-642.
- Bederman SS, Shah KN, Hassan JM, et al. Surgical techniques for spinopelvic reconstruction following total sacrectomy: a systematic review[J]. Eur Spine J, 2014, 23(2): 305-319.
- Mindea SA, Chinthakunta S, Moldavsky M, et al. Biomechanical comparison of spinopelvic reconstruction techniques in the setting of total sacrectomy[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2012, 37(26): E1622-E1627.
- Yu BS, Zhuang XM, Zheng ZM, et al. Biomechanical advantages of dual over single iliac screws in lumbo-iliac fixation construct[J]. Eur Spine J, 2010, 19(7): 1121-1128.
- Murakami H, Kawahara N, Tomita K, et al. Biomechanical evaluation of reconstructed lumbosacral spine after total sacrectomy[J]. J Orthop Sci, 2002, 7(6): 658-664.
- Spiegel DA, Richardson WJ, Scully SP, et al. Long-term survival following total sacrectomy with reconstruction for the treatment of primary osteosarcoma of the sacrum: a case report[J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(6): 848-855.
- Gallia GL, Haque R, Garonzik I, et al. Spinal pelvic reconstruction after total sacrectomy for en bloc resection of a giant sacral chordoma: technical note [J]. J Neurosurg Spine, 2005, 3(6): 501-506.
- Macki M, De la Garza-Ramos R, Murgatroyd AA, et al. Comprehensive biomechanical analysis of three reconstruction techniques following total sacrectomy: an in vitro human cadaveric model[J]. J Neurosurg Spine, 2017, 27(5): 570-577.
- Wei R, Guo W, Ji T, et al. One-step reconstruction with a 3D-printed, custom-made prosthesis after total en bloc sacrectomy: a technical note[J]. Eur Spine J, 2017, 26(7): 1902-1909.
- Lv ZR, Li ZF, Yang ZP, et al. One-step reconstruction with a novel suspended, modular, and 3D-printed total sacral implant resection of sacral giant cell tumor with preservation of bilateral S1-3 nerve roots via a posterior-only approach [J]. Orthopaedic Surgery, 2020, 12(1): 58-66.
- Guo Y, Yadav R. Improving function after total sacrectomy by using a lumbar-sacral corset[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2002, 81(1): 72-76.
- Ozaki T, Hillmann A, Winkelmann W. Surgical treatment of sacrococcygeal chordoma[J]. J Surg Oncol, 1997, 64(4): 274-279.

32. Xiao CG, Godec CJ. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury[J]. Paraplegia, 1994, 32(5): 300-307.
33. Lin H, Hou C, Zhen X, et al. Clinical study of reconstructed bladder innervation below the level of spinal cord injury to produce urination by Achilles tendon-to-bladder reflex contractions[J]. J Neurosurg Spine, 2009, 10(5): 452-457.
34. Zhou X, Liu Y, Ma J, et al. Extradural nerve anastomosis technique for bladder reinnervation in spinal cord injury: anatomical feasibility study in human cadavers[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2014, 39(8): 635-641.
35. Zheng G, Xiao S, Zhang Y, et al. A case study using total en bloc sacrectomy and neuroanastomosis for sacral tumor[J]. Eur Spine J, 2014, 23(9): 1963-1967.
36. Yang K, Chen H, Tang J, et al. Anatomical feasibility of extradural transferring S2 and S3 ventral roots to S1 ventral root for restoring neurogenic bladder in spinal cord injury[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2018, 43(18): E1046-E1052.
37. Sciubba DM, Petteys RJ, Garcés-Ambrossi GL, et al. Diagnosis and management of sacral tumors [J]. J Neurosurg Spine, 2009, 10(3): 244-256.
38. Verlaan JJ, Kuperus JS, Slooff WB, et al. Complications, secondary interventions and longterm morbidity after en bloc sacrectomy[J]. Eur Spine J, 2015, 24(10): 2209-2219.
39. Shibuya I, Takami M, Miyamoto A, et al. In Vitro study of the effects of denosumab on giant cell tumor of bone: comparison with zoledronic acid[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(1): 409-419.
40. Xu W, Wang Y, Wang J, et al. Long-term administration of bisphosphonate to reduce local recurrence of sacral giant cell tumor after nerve-sparing surgery[J]. J Neurosurg Spine, 2017, 26(6): 716.
41. Shi M, Chen L, Wang Y, et al. Effect of bisphosphonates on local recurrence of giant cell tumor of bone: a meta-analysis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 669-680.
42. Lopez-Pousa A, Martin BJ, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(6): 419-430.
43. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4415-4424.
44. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 1655-1664.
45. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 275-280.
46. Miles DT, Voskuil RT, Dale W, et al. Integration of denosumab therapy in the management of giant cell tumors of bone[J]. J Orthop, 2020, 22: 38-47.
47. Nishimura S, Hashimoto K, Tan A, et al. Successful treatment with denosumab in a patient with sacral giant cell tumor of bone refractory to combination therapy with arterial embolization and zoledronic acid: a case report[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(3): 307-310.
48. 宫丽华, 董荣芳, 张文, 等. denosumab 治疗前后骨巨细胞瘤组织形态及分子表型分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(01): 60-62.
49. Kerr DA, Brcic I, Diaz-Perez JA, et al. Immunohistochemical characterization of giant cell tumor of bone treated with denosumab: support for osteoblastic differentiation[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(1): 93-100.
50. 宫丽华, 刘巍峰, 单华超, 等. denosumab 治疗后骨巨细胞瘤的恶性转化及 H3F3A 突变综合征分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1177-1179.
51. Palmerini E, Seeger LL, Gambarotti M, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: analysis of an open-label phase 2 study of denosumab[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 89.
52. Lackman RD, Khoury LD, Esmail A, et al. The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation[J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(6): 873-877.
53. Hosalkar HS, Jones KJ, King JJ, et al. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors: mid- to long-term results[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2007, 32(10): 1107-1115.
54. 于秀淳, 刘晓平, 付志厚, 等. 反复选择性动脉栓塞及刮除术治疗高位骶骨骨巨细胞瘤的远期疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(3): 233-235.
55. Seider MJ, Rich TA, Ayala AG, et al. Giant cell tumors of bone: treatment with radiation therapy[J]. Radiology, 1986, 161(2): 537-540.
56. Chen ZX, Gu DZ, Yu ZH, et al. Radiation therapy of giant cell tumor of bone: analysis of 35 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986, 12(3): 329-334.
57. Meyer A, Bastian L, Bruns F. Benign giant cell tumor of the spine: an unusual indication for radiotherapy [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2006, 126(8): 517-521.
58. Nair MK, Jyothirmayi R. Radiation therapy in the treatment of giant cell tumor of bone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(5): 1065-1069.
59. Ma Y, Xu W, Yin H, et al. Therapeutic radiotherapy for giant cell tumor of the spine: a systemic review [J]. Eur Spine J, 2015, 24(8): 1754-1760.
60. Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, et al. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 423: 196-207.
61. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: a review of the literature [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1078107648.
62. Puri A, Gupta SM, Gulia A, et al. Giant cell tumors of the sacrum: is non-operative treatment effective[J]. Eur Spine J, 2020. Oct 26. doi: 10.1007/s00586-020-06650-x. Online ahead of print.

(收稿日期:2021-03-27 修回日期:2021-05-31)

(本文编辑 彭向峰)