

全髋关节置换术后恶性肿瘤发生率

云南省人民医院 许建波 李琳 综述 方睿才 审校

髋关节为人体六大关节之一, 由于其局部解剖特点, 髋部伤病在骨科临床工作中占有重要地位。随着医学科学技术发展, 人工股骨头置换及全髋关节置换术可以说是治疗髋部疾病的一个重要里程碑。在发达国家全髋关节置换已成为矫形外科手术中最普通手术之一。而且是一般骨科医师就能施行的手术, 数以千计的患者接受了这一手术, 使多数患者的关节功能得到了满意恢复, 然而也有不同程度并发症发生, 如假体松动、下沉、慢性感染等是众所周知的。近年来全髋关节置换后并发恶性肿瘤已见报道。Gill 等 (1988) 对已行全髋关节置换的 1358 例患者进行了分析、统计学处理, 并指出生物学研究表明全髋关节置换的成分可能刺激人体、在局部或者远隔部位引发恶性肿瘤。置换材料的金属腐蚀性产物不仅存在于移植部位的组织内, 也存在于血液、尿液、远隔部位组织中。实验模型研究证明、关节移植物的许多成份确实有致癌性。现将有关资料综述如下。

实验研究

一、动物实验研究

Martin 等认为在矫形外科中应用金属移植植物可能会遭受腐蚀, 尽管是合金具有较高的抗腐蚀性能力, 然而将它们置于生理环境中仍表现出释放金属离子。Heath 等, 应用来自于人工假体磨碎的颗粒、金属碎屑给小鼠肌肉内注射并诱发出肉瘤。早在 (1960) Heath 等用纯钴粉注入鼠肝内, 结果诱发出鼠恶性肿瘤, 注入铬、钼、钛、铁粉均未诱发出肿瘤, Heath 将这种致癌作用归咎于钴。Ferguson 等给兔子植入一个含钴—铬—钛合金的圆柱体后, 并发现兔子骨骼肌中金属离子的水平升高是有意义的。此作者已注意到了组织中的金属离子浓度并不与植入物合金的金属含量呈平行关系。Merritt 等提出在组织中的细胞和白蛋白通过与金属离子结合的能力影响着金属离子在组织中的分布。动物实验研究表明, 钴离子和铬离子 VI 与细胞和组织优先结合, 而镍离子和铬离子 VI 则优先与白蛋白结合。其它血浆蛋白也表现出结合金属离子, 包括铬、钴、镍的能力。影响金属离子在组织和细胞外液之间的分布。Maroudas

指出二价的阳离子存在于组织中的浓度高于一价的阳离子, 具推测可能是由于胶原蛋白阴性电荷的吸引。三价阳离子对组织具有更强的亲合力。Sunderman 指出: 虽然镉、铬、镍在动物实验体内未能诱发恶性肿瘤, 但钴的致癌作用是钴元素进入细胞后, 细胞发生反应而被诱发恶性肿瘤的。Hamblen 和 Carter 也指出, 一些金属固体材料也可能是致癌原。Lamovec 等认为大部分所谓医用惰性材料都能诱发小鼠的恶性肿瘤, 其主要作用是通过它们的物理、化学作用, 即局部刺激, 如炎症、修复作用所致。尽管上述的实验已证明了金属植入物与恶性肿瘤之间存在着明显相互关系, 或者说具有潜在致癌作用, 但是由于各种金属离子在体内分布、浓度受到诸多因素影响, 所以还有待进一步的实验研究及临床观察来证实。

二、实验室研究

Coleman 等报道了几个已行全髋关节置换的患者, 植入的假体是钴—铬—钼合金, 并测出了这些患者头发、血液及尿中的钴—铬浓度升高。为了进一步研究金属假体植入后在肌体内发生的一系列变化及金属离子在细胞内、外的分布情况。以 Martin 为代表的帅先作了这项研究工作。其方法是: 在切除的同一种瘤及肿瘤周围的正常组织的不同部位取材作金属含量对比测定, 肿瘤 1 取材于冰冻的肿瘤组织。肿瘤 2 在肿瘤标本侧方取材。肿瘤 3 在肿瘤组织与骨水泥交界处取材。另外分别设立三个对照组, 对照 1: 从股骨干骺端邻近肿瘤处, 但没有被肿瘤组织侵犯的皮质骨的冰冻组织取材。其它两个对照标本是经福尔马林固定的标本。对照 2: 在接近假体远端的股骨干前外侧处取材。对照 3: 在接近假体柄远端的股骨干后外侧处取材。将上述各组织制作成相应标本, 制作标本过程中不用金属容器, 以免影响检测结果。

用感应双向离子散射分光镜检测其上述各个标本 (inductively coupled Plasma emission Spectroscopy), 从表中可见到肿瘤组织中钴—铬浓度明显高于对照组。还有两个肿瘤标本中有一个标本的镍含量明显升高。其详细的金属含量见表 1。

表 1 肿瘤组织及正常组织金属含量对照 (每克净重组织的金属含量、毫克)

| | Co | Cr | Mo | Mn | Ni | Fe | W | Ba |
|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|
| 对照 1 | <0.2 | <0.17 | <0.07 | — | <0.1 | <0.27 | — | 0.38 |
| 对照 2 | <0.42 | <0.35 | <0.14 | — | <0.21 | 6.0 | — | 0.84 |
| 对照 3 | <0.46 | <0.62 | — | 0.04 | 0.06 | 3.2 | <0.12 | 38 |
| 肿瘤 1 | <0.44 | <0.18 | <0.06 | — | <0.12 | — | — | — |
| 肿瘤 2 | <1.1 | <0.93 | <0.37 | — | 2.4 | 38 | — | 1.5 |
| 肿瘤 3 | 1.2 | 0.66 | — | 0.01 | 0.06 | 21 | 0.27 | 1.5 |

另外 Martin 等还应用电子显微镜观察到巨噬细胞的吞噬溶酶体电子密度增加 (电子难以透过), 其内存在细小颗粒。并应用能量散射 X 线分光镜 (energy-dispersive x-ray spectroscopy) 对组织的金属光谱作了分析, 其离子最高峰值是铁、钡、钨、磷、硫, 其较低峰值是铬、锰、镍、锌、镉。钨也存在于组织中, 具推测可能与染色及组织标本制作有关。同样应用此法测到肿瘤细胞中有铝、硫、铜存在, 但未发现钴—铬或镍存在于肿瘤细胞中, 因为我们分析的仅仅是电子密度颗粒, 游离的金属离子和位于细胞其它区域的离子则不能被发现。尽管上述实验研究没有能够证明金属假体与肿瘤的直接关系。但是应用双向离子散射分光镜检测出肿瘤组织中的, 钴—铬—镍水平高于邻近正常组织(对照组)这是无疑

的。然后上述各种试验已不同程度地论证了金属假体与恶性肿瘤某些相关联系。

临床观察

早在 1956 年就有作者开始描述金属植入物部位发生的恶性肿瘤的临床报道。这些肿瘤大多发生在金属接骨板置入骨折的部位, 或在手术重建期间。在组织学上这些变化是多种多样, 包括伊文氏肉瘤、骨肉瘤、恶性血管内皮细胞瘤、淋巴瘤及恶性纤维组织细胞瘤。近年来陆续可见到发生于全髋关节置换术后的恶性肿瘤。Lamorec 等报道了 1 例全髋关节置换后并发的滑膜肉瘤。并将金属植入物植入后发生的各种恶性肿瘤发生部位及金属植入物的组成总结于表 2。

表 2 金属植入物与恶性肿瘤发生的类型及部位

| 作者 | 性别 | 年龄 (岁) | 移植物种类 | 部位 | 插入植入物到肿瘤诊断时间 (年) | 病理诊断 | 金属组成 |
|------------------------|----|--------|----------------------------|------|------------------|------------------|----------------|
| Ardenand | ? | 58 | Mckee-Farrar THR* | 股骨 | 2.5 | 纤维肉瘤 | ? |
| Bago-Granell 等 | 女 | 77 | 用骨水泥粘固 charnley Müller THR | 股骨 | 2 | MFH [△] | ? |
| Penman and Ring | 女 | 81 | 不用骨水泥 Ring 类型 THR | 股骨 | 5 | 骨肉瘤 | 钴—铬 |
| Ryu 等 | 男 | 41 | 不用骨水泥 THR | 髌臼部位 | 15 个月 | 骨肉瘤 | 氧化铝头和髌臼、钴—铬—铝柄 |
| Swan | 男 | 63 | 用骨水泥 Mckee-Farrar THR | 股骨 | 4 | MFH | 钴—铬 |
| Weber | 女 | 81 | 用骨水泥 TKR* | 胫骨 | 4.5 | 上皮细胞肉瘤 | 钴—铬 |
| Case record of the MGH | 男 | 53 | Austin Moor THR | 股骨 | 3.5 | 巨细胞瘤 | ? |
| Lamovec 等 | 男 | 62 | Charnley-Müller 用骨水泥 THR | 股骨 | 12 | 滑膜肉瘤 | 316 型不锈钢 |
| Dube and Fisher | 男 | 84 | 内固定 | 胫骨 | 26 | 血管内皮细胞瘤 | 不锈钢板合金螺钉 |
| Hughes 等 | 男 | 42 | 内固定 | 股骨 | 30 | MFH | 钢板、螺钉组成不明 |
| lee 等 | 男 | 58 | 内固定 | 股骨 | 14 | MFH | 不锈钢板钴—铬螺钉 |
| Mcdougall | 男 | 42 | 内固定 | 肱骨 | 30 | 尤文氏瘤 | 不锈钢板钴—铬螺钉 |

注: * THR=全髋关节置换 TKR=全膝关节置换 [△]MFH=恶性纤维组织细胞瘤

在上述 7 篇全髋关节置换术后并发恶性肿瘤报道中有 2 例起源于骨组织, 其余 5 例主要在软组织中生长, 但也破坏骨组织。2 例病人使用了同种金属假体, 3 例患者使用了金属股骨头成分和聚乙烯塑料杯臼, 而且有 1 例使用了陶瓷杯、金属头。另一例使用了氧化铝头和髌臼, 钴-铬-钼金属合金柄, 4 例患者的假体使用了骨水泥粘固, 而其它 2 例未使用骨水泥粘固。

Troop 等 (1990) 又报道了 1 例全髋关节置换术后并发恶性纤维组织细胞瘤患者。此患者是因右髋创伤性关节炎而行全髋置换, 术后 3 年因假体松动, 感染而被迫取除假体抗感染治疗 6 周, 过了 2 年后重新置入一个长柄 200mm Aufram-Tarner 型假体替代, 6 年后因假体折断行第三次全髋置换, 直到 (1987) 发生了同侧股骨远端疼痛 (距第 1 次手术时隔 12 年)。CT 查有骨质破坏, 组织学活检诊断为恶性纤维组织细胞瘤, 行髋关节离断术。所以 Troop 认为全髋置换同恶性肿瘤之间的关系与物理、化学

因素的干扰, 特别是手术后的感染、骨坏死 (梗死) 有着明显的联系, 甲基丙烯酸甲酯和金属假体存留在恶性肿瘤发生过程中起着促进作用。Martin 等对全髋置换并发恶性肿瘤的患者作了深入、仔细而有重要意义的研究, 其研究结果表明肿瘤组织中钴、铬、镍离子含量明显高于正常对照组的正常组织中, 并强调指出由于假体植入引起的微量金属离子释放与潜在的致癌作用之间的关系明显增加。Penman and Ring 报道了用 Ring 型钴-铬假体合金植入后 5 年发生了骨肉瘤, 并在此患者的肿瘤与股骨假体之间的纤维组织中发现有非晶体碎片。可见在人工关节置换过程中发生的肿瘤除了与金属假体有关外, 还同塑料、骨水泥及感染、骨坏死均有一定关系, 然而要进一步澄清金属植入物, 其它材料与肿瘤的关系仍需进行细致的动物实验研究, 毒性试验、模拟致癌试验, 以及更多的临床观察报道将成为必要。(本文参考文献 19 篇从略)

纵隔多发性畸胎瘤 1 例报告

山东省金乡县人民医院 荆福祥

患者女, 31 岁。不明原因胸闷、咳嗽半年, 近加剧。X 线检查: 右上肺近后上纵隔处有一 $10 \times 8 \times 6 \text{cm}^3$ 块状密度增高阴影, 边缘清楚, 其间密度不均, 可见骨骼。诊断: 纵隔畸胎瘤。

于 1993 年 4 月 30 日行开胸探查及肿瘤切除术。术中见肿瘤来自上纵隔, 约 $8 \times 6 \times 6 \text{cm}^3$, 表面光滑柔软, 不活动, 包膜完整。瘤体剥离切除后探查, 后侧还有约 $5 \times 4 \times 3 \text{cm}^3$ 肿瘤。分离过程中肿瘤破溃, 内有浅黄色糊状皮脂样物和毛发及牙齿一枚。周围分离后将肿瘤切除。术后诊断: 纵隔多发性畸胎瘤。

病理检查: 标本 (1) $8 \times 6 \times 6 \text{cm}^3$ 大小, 囊性包块, 切开后见其内为大量灰黄色油脂样糊状物, 内有毛发、牙齿状物, 囊壁厚约 $0.2 \sim 0.4 \text{cm}$, 内容物约 1.3kg 。标本 (2) 为厚约 $0.1 \sim 0.3 \text{cm}$ 囊壁组织和少量毛发及皮脂样物, 附不规则牙齿一枚。病理诊断: 纵隔多发性成熟性畸胎瘤。

本病系先天胚胎残留组织发展而成, 手术切除即可, 一般为单发, 本例为同时并发大小两个, 较为罕见。

(感谢山东省肿瘤防治研究院李道铎教授和病理研究生郝兴培的协助)。