

尤文氏肉瘤综合治疗进展

Advance in the treatment of Ewing's sarcoma

胡勇¹, 杨述华²

HU Yong, YANG Shu-hua

关键词 尤文氏肉瘤; 临床方案 **Key words** Ewing's sarcoma; Clinical protocols

尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)是一种全身性疾病,它的处理需要综合性治疗,如何进行综合性治疗是近年来讨论的热点。现在的研究认为尤文氏肉瘤为神经外胚层细胞起源,与神经外胚层母细胞瘤、神经上皮瘤、Askin 肿瘤等同属于尤文氏肿瘤家族(Ewing's sarcoma family of tumors, ESFT),这类肿瘤在分子生物学上都有染色体易位 t(11, 22)(q24, q12)^[1]。治疗上,术前行辅助化疗,然后局部手术切除及放疗,术后继续化疗的综合治疗使患者的 5 年生存率得到了明显的提高。对于治疗后复发及有转移的患者,提高其生存率和生活质量是目前治疗研究的重点。

1 生物治疗

分子生物学发展迅速,特定基因的激活与失活在骨肿瘤的发生、转移与治疗等方面的研究有很多进展^[2-5]。转移因子和卡介苗(BCG)的临床应用已被完全摒弃,干扰素已不再是生物治疗的主流。细胞因子、LAK、FIL/ TDAK、单克隆抗体及其偶联物的抗癌疗法、肿瘤疫苗、基因治疗方面有文献报道,并显示出良好前景,但距离临床应用尚有较大距离。肿瘤特异性肽疫苗和持续注射白细胞介素-2 治疗复发的尤文氏肉瘤,结果表明:肿瘤肽疫苗不能改善患者的远期效果;应选择具有较好肿瘤免疫耐受性和较小肿瘤负荷的患者进行肿瘤疫苗的试验性治疗;细胞株(提供抗原)的优化对于诱导肽抗原的免疫反应可能是重要的^[6]。逐渐增加剂量的多药联合化疗、随后半体放疗(hemi-body irradiation, HBI)治疗高危性尤文氏肉瘤的过程中,使用巨嗜细胞株刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),可以有效治疗医源性粒细胞减少症和其他并发症,而且对血栓形成没有影响,不用增加药物剂量^[7]。大剂量苯丙氮介、etoposide、全身放疗、自体细胞株(autologous stem cell)重建作为高危性尤文氏肉瘤的巩固疗法不能改变患者的预后^[8]。

2 化疗

尤文氏肉瘤是一种系统性疾病,在疾病被诊断时,即使表现为局限性病灶,也可能已经有全身的卫星转移灶存在。目前对于尤文氏肉瘤的化疗主要运用环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、放线菌素-D、以及异环磷酰胺、依托泊甙等。阿霉素(多柔比星)在治疗中处于重要地位,在早期增加阿霉素的化疗剂量

可以提高无事件生存率^[9]。在美国的尤文氏肉瘤治疗方案中已经不再采用放线菌素-D,而在欧洲仍然使用^[10]。异环磷酰胺和依托泊甙运用于尤文氏肉瘤的化疗提高了患者的生存率。在英国的尤文氏肉瘤的研究中,将异环磷酰胺用于术前术后的辅助性化疗中,可以使患者的 5 年生存率由 44 % 提高到 70 %,Paulussen 等^[11]研究发现异环磷酰胺的加入对于高危性患者的治疗有一定的疗效。Grier 等^[9]把异环磷酰胺和依托泊甙加入后与对照组长春新碱、阿霉素、环磷酰胺、放线菌素-D 相比较,生存率由 61 % 提高到 72 %。以上的研究都不是随机分组实验,存在较多的不确定因素,如年龄、手术及其他治疗等。

3 手术治疗

手术目标是完全切除肿瘤且边缘阴性,如有可能,切除肿瘤应包括 2~3 cm 正常组织。过去的观点认为局部病灶手术治疗的指征是手术不会导致严重的功能障碍以及术后不需要特别的重建,而现在的观点认为肿瘤病灶能够完整切除的均应实施手术。对于手术治疗的确切疗效还没有随机的实验研究,已有的实验结果存在很大的偏倚,因为手术治疗的患者其肿瘤病灶往往是体积比较小、位置周边,而非手术治疗的患者则往往是体积较大,位置较深难于手术才选择放疗。手术治疗可能的优势在于它切除了原发病灶,减少了复发和转移的可能性,如果手术切除边缘仍有存活肿瘤细胞,其预后较差。在法国 Oberlin 的研究中,根据术后病理检查存活的细胞数与患者生存率的关系发现术后切除的标本存活细胞数少,患者的生存率就相应的提高^[12]。Sluga 等^[13]对 86 例患者的 5 年生存率统计发现,广泛切除或根治患者的生存率为 60 %,而边缘手术或瘤内手术患者的生存率为 40 %。现代影像学检查技术的提高,如三维 CT、MRI 的应用有利于术前制定合理的手术方式,尽可能的切除肿瘤。手术治疗尤文氏肉瘤的效果还不是很肯定,目前比较倾向于手术治疗局部可以完整切除的病灶,但手术后的功能重建问题也值得我们进一步研究。

4 放疗

单独放射治疗有较高的局部复发率,继发肉瘤、局部功能障碍等问题。Wagner 等^[14]报道放疗后骨折发生率为 64 %,并认为放疗后骨折发生时应注意有无局部复发或继发恶性肿瘤。故放疗需要制定一个严密的计划,根据手术后肿瘤坏死率的评估,确定放疗剂量以减少放疗的并发症。一般认为放疗在辅助化疗之前进行,给予 5 500 cGy 的剂量,分数次进

1. 宁波市第六医院骨科,浙江 宁波 315040; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科

行。Donaldson 等^[15]对 40 例患者的随机研究表明,化疗前给予肿瘤边缘 2 cm 范围内 5 580 cGy 的放疗,与同样处理后再对肿瘤累及骨骼作 3 960 cGy 的全骨放疗作比较,在局部病灶的控制和无事件生存率方面没有明显差异。Merchant 等^[16]降低放疗剂量至 3 000 cGy 以减少并发症发生,但肿瘤转移和远处复发率却明显的增加。目前放疗在对于手术后切除边缘阳性的病例中运用较多,效果比较肯定,而且放疗剂量低,并发症相应减少^[17]。

5 复发和转移治疗

尤文氏肉瘤复发者预后较差,尤其是在疾病早期即出现复发或有局部和远处多个复发灶的患者。在疾病诊断 2 年以后复发,并能行外科手术根治且对大剂量化疗敏感者预后较好^[18]。对于复发者的治疗应根据复发情况及既往的治疗来制定新的治疗计划。Saylor 等^[19]研究发现对于复发的病例,联合运用环磷酰胺和拓扑异构酶抑制剂有一定的效果,并可以作为复发患者治疗的选择。Cosetti 等^[20]单独应用拓扑异构酶抑制剂在对于复发的病例中也有效。Frohlich 等^[21]研究表明高剂量的化疗对于复发的患者可以改善预后,而改善的这部分患者主要是 2 年内复发者,对于 2 年以后复发的患者,高剂量化疗和常规化疗无差异。对于局部出现的病灶放疗治疗有一定的效果,而肺部出现的病灶通常选择手术切除。

Paulussen 等^[22]对 171 例转移性患者的研究发现,所有患者 4 年的无事件生存率为 27%,仅肺部转移者为 34%,仅骨骼或骨髓转移者为 28%,合并肺部及骨骼或骨髓转移者为 14%。并且发现高剂量化疗联合骨髓移植对于仅有肺部或骨骼、骨髓转移的患者没有改善,而对于合并有肺部及骨骼或骨髓转移的患者,30%的患者达到了 4 年无事件存活率。Hawkins 等^[23]对于转移性的尤文氏肉瘤患者使用高剂量化疗,同时用粒细胞集落刺激因子及外周血干细胞支持治疗,发现缓解率增高了,但 2 年的无事件生存率和其他化疗没有明显差异。Burdach 等^[24]通过对许多高剂量化疗联合干细胞移植、全身放疗的研究资料总结认为:高剂量化疗联合干细胞移植、全身放疗是一种强化治疗措施,对常规化疗耐药的肿瘤患者不能得到很好的治疗效果,可以提高部分患者的生存率。目前对于转移患者治疗的研究很多,Ladenstein 等^[25]发现白消胺对于转移患者有较好的治疗效果,而 Meyers 等^[26]研究却认为白消胺、依托泊甙高剂量化疗及放射治疗联合造血干细胞移植并没有改善高危患者的预后。对于高剂量化疗同时需要注意其可能导致继发白血病的发生,Paulussen 等^[27]对 690 例高剂量化疗的患者观察发现,其中有 6 例患者继发了血液系统的恶性肿瘤。全身放疗的使用没有改善预后,却增加了放疗所产生的不良反应,而对于患者的肺部转移,行肺部放射治疗有一定的疗效。

对于尤文氏肉瘤的治疗在过去的 20 多年里取得了重大的进展,部分患者的生存率得到了明显的提高,但对于高危的部分患者如治疗后早期即复发或有转移者,预后仍较差。高剂量化疗联合造血干细胞移植、全身放疗等措施在一定程度上并没有改善患者的预后。新的化疗药物的研究和发现将对尤文氏肉瘤的治疗起到重大的作用,而在目前阶段,治疗主要侧重于以阿霉素、长春新碱、环磷酰胺以及异环磷酰胺、依托

泊甙等为主的化疗结合手术及放疗的综合治疗。

参考文献

- Burchill SA. Ewing's sarcoma: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol*, 2003, 56(2): 296-302.
- Soderstrom M, Bohling T, Ekfors T, et al. Molecular profiling of human chondrosarcomas for matrix production and cancer markers. *Int J Cancer*, 2002, 100(2): 144-151.
- Lessnick SL, Dacwag CS, Golub TR. The Ewing's sarcoma oncoprotein EWS/FLI induces a p53-dependent growth arrest in primary human fibroblasts. *Cancer Cell*, 2002, 1(4): 393-401.
- Rutherford J, Chu CE, Duddy PM, et al. Investigations on a clinically and functionally unusual and novel germline p53 mutation. *Br J Cancer*, 2002, 86(10): 1592-1596.
- Hemmati PG, Gillissen B, Von Haefen C, et al. Adenovirus-mediated overexpression of p14 (ARF) induces p53 and Bax-independent apoptosis. *Oncogene*, 2002, 21(20): 3149-3161.
- Dagher R, Long LM, Read EJ, et al. Pilot trial of tumour-specific peptide vaccination and continuous infusion interleukin-2 in patients with recurrent Ewing's sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma: An inter-institute NIH study. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 38(3): 158-164.
- Luksch R, Massimino M, Cefalo G, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in an intensive treatment program for children with Ewing's sarcoma. *Haematol*, 2001, 86(7): 753-760.
- Toricelli P, Montanari N, Spina V, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging subtraction in evaluating osteosarcoma response to chemotherapy. *Radio Med (Torino)*, 2001, 101(3): 145-151.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumour of bone. *N Engl J Med*, 2003, 348(8): 694-701.
- Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: Recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur J Cancer*, 2002, 38(17): 2243-2251.
- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing's tumour of bone: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol*, 2001, 19(6): 1818-1829.
- Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. French society of paediatric oncology: Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the French society of paediatric oncology (EW88 study). *Br J Cancer*, 2001, 85(11): 1646-1654.
- Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop*, 2001, 392: 394-399.
- Wagner LM, Neel MD, Pappo AS, et al. Fractures in paediatric Ewing's sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23(9): 568-571.
- Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG 8346. *Pediatric oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(1): 125-135.
- Merchant TE, Kushner BH, Sheldon JM, et al. Effect of low-dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing's sarcoma. *Med Pediatr Oncol*, 1999, 33(2): 65-70.

17 Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumours: Results of 1 058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1):168-177.

18 Rodriguez Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing's tumours: The St Jude children's research hospital experience, 1979 - 1999. *Cancer*, 2002, 94(2):561-569.

19 Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, et al. The pediatric oncology group: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase study. *J Clin Oncol*, 2002, 19(15):3463-3469.

20 Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: The memorial sloan-kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 24(2):101-105.

21 Frohlich B, Ahrens S, Burdach S, et al. High dosage therapy for primary metastasized and relapsed Ewing's sarcoma. *Klin Paediatr*, 1999, 211(4):284-290.

22 Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage) Ewing's tumour: Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European intergroup cooperative Ewing's sarcoma patients*. *Ann Oncol*, 1998, 9(3):275-281.

23 Hawkins DS, Felgenhauer J, Park J, et al. Peripheral blood stem cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Cancer*, 2002, 95(6):1354-1365.

24 Burdach S, Jurgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumours (EFT). *Crit Rev in Oncol/ Hemato*, 2002, 41(2):169-189.

25 Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton R, et al. A multivariate and matched pair analysis on high risk Ewing's tumour patients treated by megatherapy and stem cell reinfusion in Europe. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, 1999, 18:555-560.

26 Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma dose not improve prognosis. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11):2812-2820.

27 Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, et al. Second malignancies after Ewing tumour treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol*, 2001, 12(11):1619-1630.

(收稿日期:2005 - 01 - 12 本文编辑:李为农)

北京市京华行科贸有限责任公司

生产研制产品报价单

京药管械经营许 20000737 号 国医械广审(文)第 2005060226 号

一、牵引康复设备 (D)代表全电脑控制

1. JKF 系列多功能脊柱牵引康复床:电脑程控,腰椎、颈椎、全身静止、间歇牵引,侧扳,腰部热疗按摩。

型 19 800 元/台	A 型:26 500 元/台	A(D)型:38 000 元/台	
IB 型:8 800 元/台	IB(D)型:19 800 元/台	IC 型:13 000 元/台	IC(D)型:23 900 元/台

2. FYC 系列俯卧式多功能腰椎治疗床:屈膝俯卧位牵引、捶击、热疗一体化,颈牵、下肢摇摆。

型:9 850 元/台 A 电动型:13 900 元/台 A(D)型:29 000 元/台

3. JQY 系列多功能颈椎牵引治疗仪:颈牵、电针、热疗一体化。

型:5 800 元/台 (B)型:12 600 元/台 (A)型:8 800 元/台 C 家用型:520 元/台

二、RL Y- A 系列 BH 型中频热场针灸按摩仪

该系列产品均为电脑程控,型产品具有人工针灸的各种针法及按摩手法,手法逼真、柔和、深沉,力度等同人工。中频波渗透性强,可调至较深层次的穴位及病灶处。型和型增设远红外线热疗、药物离子导入,配有与人体各部位相吻合的药物模具。主治:风湿病、腰椎间盘突出症、颈椎病、骨质增生、关节炎、急慢性扭拉伤、偏瘫肢体恢复等。

型:6 000 元/台 型:9 000 元/台(双功能型) 型:12 000 元/台(双功能智能型)

三、其他设备

1. XN 心胸检查治疗仪 A 型 2 960 元/台 2. GZ 骨质增生药物电泳治疗仪 A 型 3 680 元/台

3. FD 风湿治疗仪 A 型 3 360 元/台 4. DJS 胆结石治疗仪 A 型 3 380 元/台

邮购办法:(1)邮局,银行汇款均可,款到后立即发货。(2)厂家销售,所售产品保修壹年,长期维修。运费保险费由我方负责。(3)面向全国常年办理邮购,欢迎来函来电索取资料。公司地址:北京广安门外大街 305 号八区荣丰嘉园 8 号楼 2722 号 邮编:100055 联系人:徐照 电话:010-63275185,63275186 值班电话:010-66031777 手机:13901040602,13910097637 银行汇款户名:北京市京华行科贸有限责任公司 开户行:北京建行玉泉路支行 帐号:6510006032630017010