

## · 综述 ·

## 骨肉瘤化疗进展

梁鹏, 宋建民

(甘肃省肿瘤医院骨科, 甘肃 兰州 730050)

**【摘要】** 化疗可杀灭骨肉瘤肺部微转移灶, 提高 5 年存活率, 并为保肢提供一个安全的边界, 使许多患者得以保存肢体, 提高患者生存质量; 化疗耐药的出现对骨肉瘤化疗提出了新挑战, 但化疗在骨肉瘤治疗中的地位尚无法替代。

**【关键词】** 骨肉瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 微转移

**Progression of osteosarcoma chemotherapy** LANG Peng, SONG Jian-m in Department of Orthopaedics, the Cancer Hospital of Gansu, Lanzhou 730050, Gansu, China

**ABSTRACT** Chemotherapy can kill the micrometastasis of osteosarcoma in lung, increase the 5-year survival rate and provide a safe verge for limb salvage, thus help many patients to reserve their limb and improve their quality of life. The chemotherapy-resistant give a new challenge for treating osteosarcoma, but nothing can substitute chemotherapy in treating osteosarcoma

**Key words** Osteosarcoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Micrometastasis

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2007, 20(1): 67-69 www.zggszz.com

骨肉瘤是骨肿瘤中最具代表性的恶性骨肿瘤, 恶性程度高, 死亡率高, 现在认为临床上作出诊断时, 80% 以上的患者已经发生了亚临床肺转移<sup>[1]</sup>。随着新辅助化疗的广泛应用, 骨肉瘤的 5 年生存率达 60%<sup>[2]</sup>, 5 年生存率的提高归功于化疗疗效的提高<sup>[3]</sup>, 大剂量化疗的出现, 被认为是 20 世纪 70 年代骨肉瘤治疗中的里程碑。化疗在骨肉瘤治疗中地位的确立, 促进了保肢技术的出现及发展, 提高了长期生存率, 在此前提下, 保肢疗法替代了截肢术。

### 1 骨肉瘤的化疗

20 世纪 70 年代初以氨甲喋呤 (methotreate, MTX)、阿霉素 (doxorubicin, DOX; adriamycin, ADM)、顺铂 (cisplatin, CDP) 用于治疗骨肉瘤取得了明显疗效, 顺铂和阿霉素是公认的抗骨肉瘤的一线药物<sup>[4]</sup>。国际上著名的有代表性的化疗方案有 Rosen 的 T4/5、T7、T10、T12 系列方案<sup>[5]</sup>, 德奥联合小组的 Coss 系列方案<sup>[6]</sup>, 意大利 Rizzoli 研究所 Jaffe 等的系列方案<sup>[7]</sup>。化疗周期目前主张新辅助化疗不少于 3 次, 手术无论截肢与否辅助化疗需 15 次左右。

**1.1 新辅助化疗与辅助化疗** Rosen 于 1982 年提出的新辅助化疗的概念, 是指术前短期化疗, 该方法在于缩小肿瘤体积, 为保肢术提供条件, 抑制早期肺部转移, 为制作个体化肿瘤假体创造时间, 根据肿瘤坏死程度, 制定术后化疗方案, Rosen 的早期新辅助化疗方案包括大剂量氨甲喋呤 (HD-MTX)、长春辛碱 (VCR)、环磷酰胺 (CTX)、阿霉素 (ADM)。T7 方案是术前行 HDMTX、ADM 化疗, 术后均采用 HDMTX、ADM、BCD (放线菌素 D) 进行化疗; T10 方案是针对一些对化

疗反应较差的病例, 在 T10 方案中, 术前化疗与 T7 方案相同, 如术后的肿瘤坏死率小于 90%, 术后化疗时用 CDP 代替 HDMTX。在 T12 方案中术前化疗不用毒性较大的 ADM 和 CDP, 而仅用 HDMTX 和 BCD; 如果肿瘤坏死率大于 90%, 术后化疗则继续应用这两种化疗 3 次, 共 15 周, 如果肿瘤坏死率小于 90%, 术后化疗则改用 ADM 和 CDP, 并延长化疗时间, 疗程达 6 次, 共 27 周, 平均随访 5 年, 结果显示 T12 与 T10 方案治疗效果相同<sup>[5]</sup>。Rosen T12 方案的基础上加入异环磷酰胺 (IFO), 形成了 T19 方案。Ferrari 等<sup>[8]</sup>对 182 例肢体骨肉瘤实施大剂量 IFO、HDMTX、CDP 和 DOX 新辅助化疗, 初次治疗用 IFO 15 g/m<sup>2</sup>, MTX 12 g/m<sup>2</sup>, CDP 120 mg/m<sup>2</sup>, ADM 75 mg/m<sup>2</sup>, 术后用 2 个周期 ADM 90 mg/m<sup>2</sup>, 3 个周期大剂量 IFO、MTX 或 CDP (120 ~ 150) mg/m<sup>2</sup>, 初次治疗后病情没有进展, 5 年无瘤生存率 64%, 总生存率 77%, 90% 以上的患者保肢。Coss82 方案<sup>[6]</sup>及 Bacci 等<sup>[9]</sup>的较新方案中均加入 IFO, 证实能提高生存率; 对照研究 Coss82 方案后发现, 术前应用 IFO + MTX 的患者中 57% 达到肿瘤坏死率 90% 以上, 术前应用 MTX + BCD 的患者中仅 27% 达到肿瘤坏死 90% 以上, 且疗效与 IFO 的剂量成正相关。Patei 等<sup>[10]</sup>术前给予患者 IFO、DOX 和 CDP, 66% 的患者肿瘤坏死率 > 90%, 随后对肿瘤坏死率 < 90% 的患者术后化疗中加用 MTX (总剂量 15 g/m<sup>2</sup>), 5 年生存率达到 57%。Bacci 等<sup>[11]</sup>对 1 148 例无转移的肢体骨肉瘤用 4 种不同化疗方案, 7 种不同新辅助化疗方案, 保肢率从 20% 增加到 71%, 5 年生存率和总生存率分别是 52% 和 66%, 10 年无瘤生存率和总生存率分别是 52% 和 57%, 与血清碱性磷酸酶水平、化疗类型 (新辅助化疗或辅助化疗)、术前化疗的组织学反应显著相关。有文献报道<sup>[12]</sup> 62 例接受大

剂量 DDP动脉灌注新辅助化疗, 54例取得了良好的组织学反应, 减少了 90%的肿瘤血管形成, 提高了肿瘤坏死率。Bacci等<sup>[13]</sup>对术前化疗的坏死率与全身或局部复发的相关性进行研究, 5年无瘤生存率和总生存率与化疗组织坏死率显著相关。后期的研究对 Rosen新辅助化疗对骨肉瘤保肢及 5年生存率的作用提出了挑战。Goorin等<sup>[14]</sup>对新辅助化疗的合理性提出质疑, 认为对未发生转移的患者及时手术(包括保肢和截肢), 随后辅助化疗, 其预后与新辅助化疗无差异(5年无瘤生存率为 69%和 61%), 理由在于: 随假体的改进及手术技术的提高, 通常无须几周或更长时间准备假体而且术后 3~5 d可进行化疗。根据 Bacci等<sup>[11]</sup>的研究, 大剂量 MTX、DOX、IFO、CDP联合化疗即使术后肿瘤坏死率为 Ⅱ级, 也没有必要改变术后化疗用药。推迟手术时间可能导致转移, 尤其是 Ⅲ级患者。Goorin等<sup>[14]</sup>的研究动摇了自 1979年以来 Rosen描述的新辅助化疗优于辅助化疗的概念。尽管许多学者认为, 术前化疗有助于判断肿瘤对治疗的反应及预测高危患者群, 但却不能改善未转移骨肉瘤患者的预后。对术前化疗反应差的骨肉瘤实施术后挽救化疗时, 使用与术前不同的药物, 但效果并不理想。Bacci等<sup>[9]</sup>认为增加术前化疗剂量并不能提高肿瘤组织坏死率和患者存活率, 术前化疗的组织坏死程度可能受对化疗遗传敏感性的影响, 并不是增加化疗剂量能改变的。Eselgrim等<sup>[15]</sup>分析 917例连续 Coss协作组患者, 所有患者都接受了正规综合化疗和外科手术, 没有提供高的剂量强度与好的结果之间的相关性。所以, 如今在 Rizzoli及其他研究所, 不管肿瘤的组织学反应如何, 对骨肉瘤同时使用四种化疗药物(大剂量 MTX、CDP、ADM和 IFO), 并且认为, 加大药物剂量强度并不能增加肿瘤坏死率, 亦不能改善其最终治疗效果。实际上, 组织学化疗反应差的骨肉瘤大约占 30%, 如果对该组患者实施新辅助化疗, 在增加住院时间及费用的同时, 无疑将增加化疗的毒副反应, 而且推迟了手术切除肿瘤的时间, 有发生转移播散的危险。理论上讲应根据个体化原则决定实施辅助化疗或新辅助化疗, 尽管国内外许多学者已在疗效预测及肿瘤耐药等方面进行了大量的研究, 但目前仍无可靠的方法在治疗前预测哪位患者将对化疗敏感, 更遗憾的是, 常常需要经过长时间随访甚至发生肺转移时方可判断患者化疗无效。

**1.2 化疗的剂量强度** 化疗的剂量强度是决定患者预后的重要因素, 各种原因导致的化疗单次剂量下降、间隔时间延长都会使疗效下降, 即要求化疗达到 100%的剂量强度, 此原则包括: 剂量原则: 骨肉瘤大剂量化疗中 3种主要化疗药物的单次化疗剂量已经标准, MTX为 8~12 g/m<sup>2</sup>(成人), ADM为 60 mg/m<sup>2</sup>, CDP为 120 mg/m<sup>2</sup>(偶有 160 mg/m<sup>2</sup>), 低于此剂量不能称为大剂量化疗。化疗周期: 要求化疗按日排表, 准时规律地进行。一般主张术前化疗 6次以上, 化疗时间 8周以上。给药途径: 骨肉瘤的术前化疗目标主要是针对已发生的亚临床肺内转移, 全身静脉化疗对原发灶和转移灶有效, 局部化疗对转移灶影响小, 疗效有限。化疗必须是全身性的、以静脉化疗为主。许多研究表明化疗剂量强度对化疗效果至关重要。Deleping总结世界上著名的研究报道, 证明 MTX的剂量强度是影响预后的主要因素<sup>[16]</sup>。Bramwell对两种方案和

剂量强度的随机研究表明, 较高的 ADM和 CDP药物浓度比增加第 3种药物 MTX更加重要<sup>[17]</sup>。在多药联合化疗中, 每个药物的剂量不得降低, 如果有剂量不足或两个疗程间给药延迟, 即可引起药物剂量强度下降, 影响化疗效果。

**2 化疗耐药**

原发和继发耐药是骨肉瘤化疗失败的最主要原因, 原发耐药不足 30%, 继发耐药与多药耐药基因(MDR)产物 P-糖蛋白(Pgp, 简称 p170)表达有关, 多药耐药基因编码糖蛋白的表达与化疗失败有显著相关性, Pgp把化疗药从肿瘤细胞内排出, 以致减小了化疗的效果, 导致多药耐药的发生, 耐药性越强, 细胞对化疗的敏感性也就越低。Scotland等<sup>[18]</sup>将骨肉瘤细胞用 10 mg/ml的阿霉素 37 °C下处理 30 min, 药物敏感细胞显示核内有药物摄取, 而抗药细胞无明显的亚细胞水平的阿霉素分布, 与细胞 p170的表达成反比。Baldini等<sup>[19]</sup>对未发生转移、术后以阿霉素为惟一化疗药物的骨肉瘤切片作了免疫组化染色, 发现有 Pgp表达的肿瘤, 因对阿霉素耐药而预后不佳。Serra等<sup>[20]</sup>研究表明高水平的 Pgp表达合并肿瘤体积较大和发病年龄低, 提示肿瘤复发率高。最近研究发现 Pgp与 Rb基因共同表达的骨肉瘤预后差<sup>[21]</sup>。P53基因突变和失活不仅影响骨肉瘤的发生、发展、预后, 而且影响骨肉瘤的化疗效果。有研究显示 P53基因缺失是骨肉瘤化疗耐药的一个有用指标, 其他研究也显示 P53基因和 wp53新的缺失在人骨肉瘤中与顺铂耐药有关<sup>[22]</sup>。

目前, 维拉帕米和环孢霉素与化疗药物合用, 在儿童骨肉瘤治疗克服 MDR方面取得了一定疗效, Meschini等<sup>[23]</sup>发现二元生物碱(Voacamine)可以明显诱导细胞内的阿霉素蓄留, 并且集中在核内分布, 这表明天然物 Voacamine在多药耐药骨肉瘤中的使用价值。

**3 化疗的毒副反应及处理**

骨髓抑制是绝大多数化疗药所共有的毒副反应, 主要反映在血象的降低, 集落刺激因子(GSF)对化疗引起的粒细胞缺乏有良好的防治作用。化疗结束后 22~72 h开始应用。大多数化疗药都有胃肠反应, 中枢性止吐药恩丹西酮、盐酸格拉司琼、阿扎司琼可有效制止患者的恶心、呕吐等反应, 主张早期使用, 预防为主。顺铂可引起肾损害, 还可以引起听力损害<sup>[24]</sup>、低镁血症, 有时也可引起周围神经病变, 引起的肾脏损害主要表现为肾小管上皮细胞急性坏死、变性、间质水肿、肾小管扩张, 甚至出现肾功能衰竭, 大剂量使用时应水化, 液入量达 3 000 ml以上, 并给予甘露醇和速尿促进其代谢物-铂化合物的排泄。大剂量甲氨喋呤可发生肾小管沉积, 阻塞肾小管, 对肾小球滤过和肾小管排泄均有影响, 用药前后应水化, 尿量保持在 100 ml/h以上, 应碱化尿液, 同时必须用 CF(甲基四氢叶酸钙)解救。异环磷酸酰胺具有膀胱毒性, 其代谢产物丙烯醛是引起出血性膀胱炎的主要毒性物质。美司钠可以和丙烯醛特异性结合形成无毒的复合物, 中和丙烯醛。美司钠用量一般为异环磷酸酰胺的 20%, 同时碱化尿液。蒽环类抗生素的心脏毒性是限制其剂量的主要因素, 阿霉素总剂量在 550 mg/m<sup>2</sup>以下时, 心力衰竭发生率为 0.1%~0.3%, 阿霉素累积剂量超过 550 mg/m<sup>2</sup>时, 表阿霉素超过 1 100 mg/m<sup>2</sup>时, 则心力衰竭发生率在 25%~30%, 故主张蒽

环类抗生素的用量控制在安全剂量范围内,并定期复查心电图。

尽管 Bacci, Goorin 等<sup>[13-14]</sup>的研究对新辅助化疗提出了质疑,但化疗在骨肉瘤治疗中的地位目前尚无法替代,大剂量规律化疗是提高骨肉瘤综合疗效的重要手段已被广泛接受,化疗和新辅助化疗对骨肉瘤患者的生存和预后起到了很大的作用,但接近和紧邻躯干部位骨肉瘤预后仍差,15岁前的患者预后差,对于转移及化疗后复发患者仍缺乏有效的救治方法<sup>[25-26]</sup>。复发患者治疗方案的选择取决于初始的治疗、复发时间、复发灶的部位和数量,通过积极主动的治疗,约 40%复发的患者仍可达 5 年以上的生存时限。

#### 参考文献

- Uchida A. Recent advances in management of musculoskeletal tumors. *Cancer Chemother*, 1999, 26 (Suppl): 185-190.
- Bacci G, Lari S. Current treatment of high grade osteosarcoma of the extremity. *J Chemother*, 2001, 13: 235-243.
- Wafa H, Grimer RJ. Surgical options and outcomes in bone sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6: 239-248.
- Picci P, Ferrari S, Bacci G, et al. Treatment recommendation for osteosarcoma and adult soft tissue sarcoma. *Drugs*, 1994, 47: 82-92.
- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteosarcoma: A ten years experience. *Orthop*, 1985, 8: 659-664.
- Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol*, 1998, 9: 893-899.
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non-metastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high dose methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*, 1993, 72: 3227-3228.
- Ferrari S, Sneland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: A joint study by the Italian and Scandinavian sarcoma groups. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8845-8852.
- Bacci G, Fomi C, Ferrar S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of extremity: Intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25: 845-853.
- Patel SJ, Lynch JW Jr, Johnson T, et al. Dose-intense ifosfamide/doxorubicin/cisplatin based chemotherapy for osteosarcoma in adults. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25: 489-495.
- Bacci G, Longhi A, Fagioli F, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 2836-2845.
- Wiliins RM, Cullen JW, Camozzi AB, et al. Improved survival in primary nonmetastatic pediatric osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 438: 128-136.
- Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 2079-2085.
- Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group study POG-8651. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1574-1580.
- Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T, et al. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the cooperative osteosarcoma study group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006, 47: 42-50.
- Delepine N, Delepine G, Bacci G, et al. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteosarcoma. *Cancer*, 1996, 78: 2127-2135.
- Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adult: The first study of the European osteosarcoma intergroup. *J Clin Oncol*, 1992, 10: 1579-1591.
- Scotland K, Baldini N, Serra M, et al. Adriamycin binding Assay: A valuable chemosensitivity test in human osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1992, 119: 121-126.
- Baldini N, Scotland K, Serra M, et al. P-glycoprotein expression in osteosarcoma: A basis for risk-adapted adjuvant chemotherapy. *J Orthop Res*, 1999, 17: 629-632.
- Serra M, Scotland K, Reverter-Banchat G, et al. Value of P-glycoprotein and clinicopathologic factors as the basis for new treatment strategies in high-grade osteosarcoma of the extremities. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 536-542.
- Gasparini G. Metronomic scheduling: The future of chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2001, 2: 640-733.
- Asada N, Tsuchiya H, Tomita K. De novo deletions of p53 gene and wild-type p53 correlate with acquired cisplatin-resistance in human osteosarcoma OST cell line. *Anticancer Res*, 1999, 19: 5131-5137.
- Meschini S, Marra M, Calcabrini A, et al. Voacamine, a bisindolinc alkaloid from *Peschiera fuchsiae* folia, enhances the cytotoxic effect of doxorubicin on multidrug-resistant tumor cell. *Int J Oncol*, 2003, 23: 1505-1513.
- Rybak LP, Husain K, Morris C, et al. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol*, 2000, 21: 513-520.
- Kager L, Zoubek A, Postschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2011-2018.
- Tsunemi T, Nagoya S, Kaya M, et al. Postoperative progression of pulmonary metastasis in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, 407: 159-166.

(收稿日期: 2006 - 04 - 20 本文编辑: 王宏)

#### 作者须知

凡投稿本刊作者, 请勿随信夹寄现金 (审稿费、版面费以及任何费用), 以免造成不必要误会, 谢谢合作。

《中国骨伤》杂志社