骨肉瘤的治疗进展

贾斌, 李朝旭, 孔祥芸(综述), 肖荣驰(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360400); 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(编号:S201407-01); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(编号:20140120-1-14)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院骨一科(贾斌, 肖荣驰), 骨二科(李朝旭); 541001 广西, 桂林医学院(孔祥芸)

作者简介: 贾斌(1992-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨肉瘤的 T 细胞免疫治疗。E-mail: 739693018@qq.com

通讯作者: 肖荣驰(1966-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究生导师, 研究方向: 骨肉瘤的 T 细胞免疫治疗。E-mail: 1844167712@qq.com

[摘要] 骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是一种常见的恶性骨肿瘤, 多年来一直威胁着人类的生命。从早期的截肢手术治疗到新辅助化疗联合保肢手术治疗, 再到现在的综合治疗, 人们一直在为解决这一世界级难题而不断努力。该文对 OS 目前常用的治疗方法、新的研究方法以及新的治疗策略进行综述。

[关键词] 骨肉瘤; 新辅助化疗联合保肢手术治疗; 免疫治疗; 综合治疗

[中图分类号] R 738.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)10-0941-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.32

Advances in the treatment of osteosarcoma JIA Bin, LI Chao-xu, KONG Xiang-yun, et al. The First Department of Orthopaedics, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 541001, China

[Abstract] Osteosarcoma (OS) is a common malignant bone tumor, which has been threatening human beings over the years. From early amputation to neoadjuvant chemotherapy with limb salvage operation and to the comprehensive treatment, great efforts have been made to solve this worldwide problem. This article summarizes the commonly used treatment of OS, the new research methods and the new treatment strategies.

[Key words] Osteosarcoma; Neoadjuvant chemotherapy with limb salvage; Immunotherapy; Comprehensive treatment

骨肉瘤(OS)是最常见的恶性骨肿瘤之一,其发病率居原发性骨肿瘤的第一位,好发于0~24岁青少年,次为老年人,其中青少年的发病率及发病年龄比较稳定,而老年人发病率及发病年龄变异较大^[1]。20世纪70年代之前,截肢手术是治疗OS最常见的方法,但用该方法治疗的OS患者的5年生生存率一直未超过20%。随着外科手术技术的进步、新辅助化疗理念的提出、术后放化疗治疗水平的提高,传统截肢术逐渐被新辅助化疗联合保肢手术所取代,其生存率得到了明显的提高。但在近30年的研究中发现,OS患者经过新辅助化疗联合保肢手术治疗,5年生生存率约为70%,并未显著变化^[2]。尽管增加了化疗时间,提高了化疗药物的剂量,或应用免疫治疗,患者病情改善仍局限。目前提高OS患者的治疗疗效的重点一方面是提高手术技术和新化疗药物的开发;另一方面是深入研究OS发病及转移相关的细胞机制、分子机制和信号转导,从而研发出有效

的靶向治疗和基因治疗方法。综合来说,OS的治疗方法包括新辅助化疗联合保肢手术治疗、放射治疗、中医中药治疗、免疫治疗、OS干细胞(osteosarcoma stem cell, TSC)途径治疗、靶向治疗、基因治疗。其中免疫治疗、TSC途径治疗、靶向治疗、基因治疗主要还处于研究阶段,其疗效仍需进一步的探讨。

1 新辅助化疗联合保肢手术治疗

保肢手术前辅助应用化疗药物能使肿瘤侵蚀范围减小,并促使肿瘤周围形成假膜,有效提高手术治疗效果,另外还能有效消除微小病灶,从而降低术后转移率和复发率^[3]。保留肢体关节功能并有效降低转移率和复发率是近20年来OS治疗的追求,而新辅助化疗联合保肢手术治疗能有效地实现上述目标^[4]。目前常采用的化疗药物主要有甲氨蝶呤(MTX)、阿霉素(ADM)、顺铂(CDP)和异环磷酰胺(IFO)^[3]。Wang等^[5]认为术前应用化疗药物能影响OS患者预后,但应用大剂量化疗药物与应用中等剂量的药物并没

有明显的区别,传统认为应用大剂量药物才更有效的观念可能是由于研究偏差、性能偏差、发表偏倚造成的。保肢手术能有效提高 OS 患者的远期疗效,而术式的选择同样重要^[6]。常见的保肢手术包括肿瘤切除加自体骨移植术、人工关节置换术、肿瘤切除加可延长半关节假体置换术、旋转成形术、肿瘤切除加冷冻保存带血管同种异体骨移植术、肿瘤切除加关节融合术等,以上术式各有优缺点,而选择哪种术式与新辅助化疗药物联合应用应根据肿瘤部位、肿瘤大小、侵蚀程度以及患者和家属意愿。

2 放射治疗

由于 OS 细胞来自骨间充质细胞的恶变,且其对放疗有耐受性,所以放疗一般仅作为新辅助化疗联合保肢手术的辅助治疗方案^[7]。由于放射治疗在局部能有效减少 OS 细胞的增殖,并缓解患者病情,所以在 OS 侵蚀部位无手术切除指征或者 OS 患者存在明显手术禁忌证的情况下,可选择放射治疗^[8]。立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)是近来提出的治疗 OS 的新放疗方法。SBRT 能有效控制 OS 局部复发率和转移率,但是 SBRT 发挥作用需要使用高剂量,而这个剂量具有显著的毒性^[9]。因此,放射治疗 OS 还需进一步的验证和改良。

3 中医中药治疗

目前国内运用传统中医药治疗 OS 的研究主要分为两个方面。一方面是运用辩证的观点,对个体病人进行诊治,予以不同的中药配方。这个方法主要需要医师的中医理论以及治疗经验,而中医师的水平差别很大。孙桂芝教授以“骨由肾主,肾为先天之本”为理论基础,认为对 OS 患者的治疗应补益脾肾,同时应调理痰湿、活血化瘀。孙桂芝教授对 1 例 OS 患者运用中医药诊治,取得了不错的效果,改善了患者的症状^[10]。另一方面是运用现代科学方法对中草药提取物进行研究,从而找到治疗 OS 的新途径,包括熊去氧胆酸、苦参碱、姜黄素、雷公藤提取物、蜂毒素、灵芝酸 A 等。这些中草药提取物在抑制 OS 细胞,促进细胞死亡,减轻患者症状,提高患者生活质量,延长生存期等诸多方面有着独特的优势。当然,中草药治疗 OS 也有不足之处。这些提取物大多数很难纯化,并且很难说明提取物中的哪个具体物质发挥了什么作用以及它们协同或拮抗的关系。另外中草药的作用效果不及西药明显,需要较长时间才能看到疗效。因此,中西医结合治疗能发挥二者优势,规避二者的缺陷,该方法是治疗 OS 另一有效途径。

4 免疫治疗

免疫治疗应用于肿瘤治疗的原理是激发和增强机体的免疫功能,从而控制肿瘤的发生发展^[11]。由于肿瘤免疫学的进步以及细胞因子和免疫细胞的研究结果一部分应用于临床研究,并取得了不错的疗效,科研工作者和临床医生达成了免疫疗法治疗肿瘤的共识。其主要成果包括以下两种疗法。(1) 树突状细胞(dendritic cells, DCs)疗法。DCs 是最常见的抗原提呈细胞,能有效地给免疫细胞提呈 OS 细胞抗原,从而引起针对 OS 细胞的原发性免疫反应和继发性免疫反应。Arndt 等^[12]将不同剂量的 GM-CSF 给予 43 例 OS 肺转移患者,并对这 43 例患者行胸廓切开加肿瘤切除术,观察记录了患者疗效、Fas/FasL 改变情况和 DCs 改变情况,Arndt 等认为予以 GM-CSF 治疗 OS 是可行的。但是他们同时注意到在这些结果中,并没有观察到 OS 肺转移区免疫系统功能增强的情况。(2) 细胞因子疗法。用于治疗 OS 的细胞因子包括白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)和干扰素- γ (IFN- γ)等。Guma 等^[13]对 103 例 OS 患者的肿瘤细胞进行了研究,分析比较 IL-2、NK 细胞单独使用、IL-2 加 NK 细胞联合使用的疗效,记录下游 NKG2D/NKG2DL 的表达情况。他们认为 IL-2 不仅能增强 NK 细胞对 OS 细胞的杀伤作用,并且 IL-2 不会促进 NK 细胞的细胞毒作用,因此 IL-2 联合 NK 细胞的方法对治疗 OS 肺转移有一定的疗效。李朝旭等^[14]用 IFN- γ 处理 OS 细胞后,其 Fas 表达明显增高,OS 患者 $\gamma\delta T$ 细胞杀伤 OS 细胞的作用明显增强,并且抗人 FasL 抗体对 $\gamma\delta T$ 细胞杀伤 OS 细胞作用影响较小。因此,李朝旭等认为 IFN- γ 可增强 OS 患者 $\gamma\delta T$ 细胞的抗 OS 作用。

5 骨肉瘤干细胞途径治疗

TSC 是指在 OS 组织中发现的类肿瘤干细胞。OS 普通癌细胞易被化疗药物杀死,然而 TSC 对放疗化疗均不敏感,而且 TSC 是 OS 复发的源头。随着干细胞研究的不断深入,有研究表明间充质干细胞受到遗传或者其他一些因素的干扰后,其分化成骨的过程发生了变化,导致了 OS 的发生^[15]。也就是说,间充质干细胞能转变为 TSC,OS 来源于 TSC,这就为我们提供了通过影响 TSC 来治疗 OS 的新方向。Wang 等^[16]对 hypoxia-inducible factor-2 启动子上游反式作用因子(HIF2PUT)进行了研究。他们发现转染 HIF2PUT siRNA 能提高 OS 细胞增殖和转移的能力,而过表达 HIF2PUT 能减少 OS 细胞增殖,控制

OS 细胞的转移。他们认为 HIF2PUT 的进一步的研究,将成为 OS 治疗的新方向,为 TSC 治疗联合靶向治疗提供了有力的理论基础。

6 靶向治疗

恶性肿瘤细胞的特点是无限增殖、转移及侵蚀性,而恶性肿瘤细胞的异常增生与端粒及端粒酶有很大的关系^[17]。端粒是真核生物染色体的天然末端,并且随着细胞的分裂增殖,端粒会越来越短,直至细胞失去分裂的能力。研究表明端粒与细胞的分裂增殖有着密切的联系^[18]。而端粒酶是一种 DNA 聚合酶,分子水平上是由蛋白质和 RNA 组成的。端粒酶能有效抑制端粒在细胞增殖中缩短的现象,因此端粒酶在 OS 的发生发展中起着重要的作用^[19]。在 OS 患者的肿瘤细胞中,端粒酶过表达为 84.4%,而在非 OS 患者中,端粒酶过表达只有约 10%。Hu 等^[20]通过对 HSP90 抑制因子 alvespimycin 和端粒酶抑制因子 imetelstat 的研究发现,alvespimycin 能有效提高 imetelstat 抑制 OS 细胞中端粒酶活性的能力。这为 OS 治疗提供了靶向治疗的可能性。然而这仅是在 OS 临床前研究的结果,如何在安全的情况下有效抑制人体内 OS 细胞仍然需要进一步分析和改良。

7 基因治疗

OS 的发病机制仍不十分明确,而大量研究^[21~23]表明 OS 患者 p53 基因发生了突变。因此在分子水平上,可通过修正 OS 患者 p53 基因的办法,来实现对 OS 的治疗。NKD2 是能降低 Wnt 信号的基因,而 Wnt 与 p53 基因表达有关系;在人类 OS 细胞中过表达 NKD2 能显著减少 OS 细胞的增殖及其转移和侵蚀周围组织的能力^[24]。改变相关基因的状态,诱导或者抑制相关基因的表达,这种思路为我们治疗 OS 提供了另一有效的途径。

8 展望

近年来 OS 的治疗新方法在不断出现,免疫治疗、TSC 途径治疗、靶向治疗、基因治疗等新方法为治疗 OS 提供了新思路,但将其完全攻克仍需世界各国的科研工作者与临床医生的不断努力。随着研究的不断深入,单一的治疗方法很难达到进一步提高 OS 患者 5 年生存率的目的,而运用各种方法综合治疗 OS 将成为主流,尤其是上述有关分子生物学方法的加入,使人们在探索 OS 治疗方面有了新的视角。各种研究也应打破壁垒,融合不同的思想和观念,创造出新途径、新方法,从而再次提高 OS 患者的 5 年生存率,这也将为解决 OS 这一世界性

难题提供有力的保障。

参考文献

- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(1): 229-234.
- Friebele JC, Peck J, Pan X, et al. Osteosarcoma: A meta-analysis and review of the literature[J]. *Am J Orthop*, 2015, 44(12): 547-553.
- Ferrari S, Meazza C, Palmerini E, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss)[J]. *Tumori*, 2014, 100(6): 612-619.
- 袁华军. 新辅助化疗结合保肢手术治疗肢体骨肉瘤 33 例分析[J]. *中国临床新医学*, 2010, 3(3): 270-273.
- Wang WG, Wan C, Liao GJ. The efficacy of high-dose versus moderate-dose chemotherapy in treating osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15967-15974.
- Agarwal M, Anchan C, Shah M, et al. Limb salvage surgery for osteosarcoma: effective low-cost treatment[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 459: 82-91.
- Lee JA, Paik EK, Seo J, et al. Radiotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy in children and adolescents with unresectable recurrent or refractory osteosarcoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(2): 138-143.
- Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(19): 4522-4530.
- Brown LC, Lester RA, Grams MP, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic and recurrent ewing sarcoma and osteosarcoma[J]. *Sarcoma*, 2014, 2014: 418270.
- 王辉,孙桂芝. 孙桂芝治疗骨肉瘤经验[J]. *世界中医药*, 2012, 7(1): 21-22.
- Wan J, Zhang X, Liu T, et al. Strategies and developments of immunotherapies in osteosarcoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 511-520.
- Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the Children's Oncology Group[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(15): 4024-4030.
- Guma SR, Lee DA, Yu L, et al. Natural killer cell therapy and aerosol interleukin-2 for the treatment of osteosarcoma lung metastasis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(4): 618-626.
- 李朝旭,唐际存,叶招明. IFN- γ 增强人 γ 8T 细胞杀伤骨肉瘤细胞的研究[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(1): 22-25.
- Yan GN, Lv YF, Guo QN. Advances in osteosarcoma stem cell research and opportunities for novel therapeutic targets[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 268-274.
- Wang Y, Yao J, Meng H, et al. A novel long non-coding RNA, hypoxia-inducible factor-2 α promoter upstream transcript, functions as

an inhibitor of osteosarcoma stem cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 2534 - 2540.

17 Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing[J]. Nature, 2007, 448(7155): 767 - 774.

18 Zakian VA. Telomeres: the beginnings and ends of eukaryotic chromosomes[J]. Exp Cell Res, 2012, 318(12): 1456 - 1460.

19 Nakashima H, Nishida Y, Sugiura H, et al. Telomerase, p53 and PCNA activity in osteosarcoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(7): 564 - 567.

20 Hu Y, Bobb D, He J, et al. The HSP90 inhibitor alvespimycin enhances the potency of telomerase inhibition by imetelstat in human osteosarcoma[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(6): 949 - 957.

21 Liu M, Wang D, Li N. Che-1 gene silencing induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibiting mutant p53 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(1): 168 - 173.

22 Velletri T, Xie N, Wang Y, et al. P53 functional abnormality in mesenchymal stem cells promotes osteosarcoma development [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2015.

23 Ye S, Shen J, Choy E, et al. p53 overexpression increases chemosensitivity in multidrug-resistant osteosarcoma cell lines[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(2): 349 - 356.

24 Zhao S, Kurenbekova L, Gao Y, et al. NKD2, a negative regulator of Wnt signaling, suppresses tumor growth and metastasis in osteosarcoma[J]. Oncogene, 2015, 34(39): 5069 - 5079.

[收稿日期 2016 - 06 - 12] [本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

脑血管支架植入术围手术期脑出血的研究进展

秦柱贵(综述), 钟维章(审校)

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(编号:重 2011115)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 秦柱贵(1989 -),男,在读硕士研究生,研究方向:缺血性脑血管病的发病机制及防治。E-mail: qinzhug88@163.com

通讯作者: 钟维章(1962 -),男,大学本科,学士学位,主任医师,研究方向:缺血性脑血管病的发病机制及防治。E-mail: zhongwz@163.com

[摘要] 近年来随着脑血管支架在临床上的应用越来越广泛,支架植入术围手术期并发症成为每个神经介入医师和患者所关心的问题。围手术期脑出血是最为严重的并发症,一旦发生致死率极高。该文就脑血管支架植入术围手术期脑出血的发生机制以及预防方法作一综述。

[关键词] 支架; 围手术期; 出血; 综述

[中图分类号] R 743.34 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2016)10 - 0944 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2016.10.33

Progress in the perioperative cerebral hemorrhage of cerebrovascular stenting QIN Zhu-gui, ZHONG Wei-zhang. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] In recent years, with the cerebrovascular stenting used in clinic widely, perioperative complications of stenting have become common concerns to the neurointerventional physicians and the patients. Perioperative cerebral hemorrhage is the most serious complication, as the death rate is extremely high. The mechanism and prevention of perioperative cerebral hemorrhage of cerebrovascular stenting are reviewed in this paper.

[Key words] Stenting; Perioperative period; Hemorrhage; Review

脑卒中是导致死亡的第二大原因,每年的死亡人口中约有 10% 是由于脑卒中引起^[1]。目前对于颅内动脉缺血性脑卒中的治疗方法主要有药物治疗和支架植入联合药物治疗,颅外段颈内动脉还可选择颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)。

2016 年发布的无症状性颈动脉疾病试验^[2](ACT-1)分析 5 年 1 453 例患者颈内动脉支架置入术(carotid artery stenting,CAS)和 CEA 的联合终点事件发生率(3.8% vs 3.4%),差异无统计学意义。同时期的 Brott 等^[3]回顾了 10 年共 2 502 例患者终