

骨肉瘤化学治疗的研究进展

刘怀毫, 梁 振, 梁沛杰, 陈祝明(综述), 魏 波(审校)

基金项目: 广东大学生科技创新培育专项资金资助项目(编号:pdjh2017a0219)

作者单位: 524001 湛江, 广东医科大学附属医院骨科中心

作者简介: 刘怀毫(1991-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨肿瘤的诊治。E-mail: 1506981056@qq.com

通讯作者: 魏 波(1970-), 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脊柱外科疾病的诊治。E-mail: webjxmc@163.com

【摘要】 骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是临床骨科肿瘤中发病率最高的原发于骨组织恶性骨肿瘤, 主要好发于儿童。骨肉瘤治疗总体难度较大, 随着新辅助化疗和术后辅助化疗的出现, 患者无病生存率和预后较前获得了较大的改善。然而骨肉瘤化疗的毒副作用, 包括骨髓抑制反应、恶心、呕吐、脱发、黏膜炎症、生育能力的丧失及偶发过敏反应给患者带来一定的生理和心理上的伤害。同时骨肉瘤对化学药物的抵抗及耐药骨肉瘤细胞的出现, 使得骨肉瘤的对当前化疗方案效果不太理想。该文对骨肉瘤化学治疗的研究进展作一综述。

【关键词】 骨肉瘤; 化疗; 耐药性; 毒副作用

【中图分类号】 R 638.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2018)03-0311-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.03.32

Research progress of chemotherapy for osteosarcoma LIU Huai-hao, LIANG Zhen, LIANG Pei-jie, et al. Department of Orthopedic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

【Abstract】 Osteosarcoma is the most common malignant bone tumor of clinical orthopedic tumors. It is derived from mesenchymal tissue and mainly consists of spindle fibroblasts and osteoblasts, and predominates in children. The overall treatment of osteosarcoma is difficult. With the advent of neoadjuvant chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy, disease-free survival rate and prognosis have been greatly improved. However, the toxic and side effects of osteosarcoma chemotherapy, including myelosuppression, nausea, vomiting, hair loss, mucosal inflammation, loss of fertility and incidental allergic reactions, have caused physical and psychological damage to the patients. Simultaneously, Osteosarcoma resistance to chemical drugs and the emergence of resistant osteosarcoma cells make the treatment of osteosarcoma less effective than current chemotherapy regimens. In this paper, we review the chemotherapy of osteosarcoma to further illustrate the status and research progress of osteosarcoma chemotherapy.

【Key words】 Osteosarcoma; Chemotherapy; Drug resistance; Toxic and side effects

骨肉瘤是最多见的恶性骨肿瘤, 它好发于骺端, 也可在全身任意位置, 组织学上以梭形的纤维母细胞为主。骨肉瘤早期典型症状为原发部位肿胀及疼痛。骨肉瘤高危风险因素包括佩吉特骨病, 暴露于辐射或化疗和遗传性癌症易感综合征如遗传性视网膜母细胞瘤综合征及沃纳综合征等^[1,2]。骨肉瘤在我国每年新发病率约为 3/100 万^[3], 男性患者多于女性, 占我国全部恶性肿瘤比例的 0.2%, 这些患者确诊骨肉瘤时有 20% 已经发生远处肺部转移。如骨肉瘤发生远处转移, 患者五年无病生存率不到 20%^[4]。骨肉瘤主要以手术为主, 辅助以化学治疗。在新辅助化疗出现前, 单纯以截肢手术为主治疗手段疗效差, 患者生活质量差。继术前新辅助化学治

疗的面世及当今手术技术的进步, 接受截肢手术治疗骨肉瘤的患者明显减少, 保肢手术成为当代的治疗骨肉瘤主流^[5]。本文主要对骨肉瘤化疗研究进展情况作一综述。

1 骨肉瘤化疗历程

骨肉瘤的辅助化学治疗是在 1970 年之前 Rosen 和 Jaffe 率先将化学药物阿霉素及甲氨蝶呤应用于术后辅助治疗, 目的旨在杀死手术后残余的微小病灶^[6,7]。随后由 Rosen 等提出术前新辅助化疗的概念横空面世, 即是为了减少手术切除范围及难度, 在术前进行两疗程、敏感的化疗方案, 尽可能达到保肢治疗^[8]。切除的病灶须评估新辅助化疗疗效, 若肿瘤坏死率 90% 以上, 表明化疗效果良好, 术后继续

沿用术前化疗方案,否则应更换原先不敏感方案为敏感方案。经过发展和改善,新辅助化疗被当代中国医师大规模用于临床治疗,使病患五年生存率获得了明确提高^[9]。研究证明,新辅助化疗的确可以大大打击甚至杀死肿瘤原发病灶及远处转移病灶,大大降低手术难度,提高保肢及切除远处病灶机率^[10]。有相关研究表明,术前敏感化疗结合保肢手术治疗 Enneking 分期 II A 或 II B 患者有较好的疗效,大大保存患者保肢术后肢体机能,大幅度提升患者生存质量^[10]。随着新辅助化疗出现,我国骨肉瘤患者保肢率较前大幅度升高,可达 90% 以上^[11]。

2 骨肉瘤化疗药物及选择方案

根据药物敏感性,骨肉瘤化疗药物可分为两类,通常包括细胞周期非特异性及特异性药物。在临床中骨肉瘤比较常用的药物有细胞周期特异性药物甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、细胞周期非特异性药物异环磷酰胺(Ifosfamide, IFO)、顺铂(cisplatin, DDP)、阿霉素(Adriamycin, ADM)、紫杉醇(paclitaxel, PTX)及表柔比星(epirubicine, EPI)。根据骨肉瘤化疗敏感性及效果,骨肉瘤化疗有不同的组合方案。

2.1 甲氨蝶呤、阿霉素联合顺铂 当前比较常用的方案为大剂量甲氨蝶呤、阿霉素联合顺铂(MAP 方案)。MAP 方案中的阿霉素是最早应用、效果值得肯定的化疗药物,其副作用主要为心脏毒副作用。该方案甲氨蝶呤需每周一次连续应用两周,单次用药剂量为 12 g/m^2 ,而阿霉素和顺铂的应用应在甲氨蝶呤之后^[12]。MAP 方案应用大剂量甲氨蝶呤可对人体正常细胞有一定的损伤作用,应该密切监测血药浓度及密切注意肝肾功能的改变,应在正常细胞遭受损害前应用四氢叶酸解救。相关文献证明甲氨蝶呤化疗过程中给以充分的水化及碱化尿液治疗可以大大减少患者的不良反应^[13]。在手术前进行两个周期的 MAP 方案治疗可使得肿瘤原发病灶缩小从而使保肢成为可能。Ferrari 等^[14]研究阐明 MAP 方案术前化疗能使不伴转移肢体骨肉瘤患者的保肢率超过 90%。此外,MAP 方案可以产生较强的毒副作用,例如:血液毒性、心力衰竭、肾衰竭、肝衰竭及胃肠道反应^[15]。但以上的毒副作用一般不会影响 MAP 方案应用临床上骨肉瘤的治疗。

2.2 顺铂、异环磷酰胺与阿霉素 顺铂、异环磷酰胺与阿霉素即 DIA 方案,异环磷酰胺为磷酰胺类的衍生物,参与干扰 DNA 链的合成。DIA 方案的用药是先给予顺铂 120 mg/m^2 ,随后一周给予异环磷酰胺 2.0 g/m^2 ,连续应用 5 d,及阿霉素 30 mg/m^2 ,连

续应用 3 d,此治疗为一个疗程,随后第 5 周的第 2 疗程应重复之前疗程用药方案。应用异环磷酰胺推荐使用美司那予降低出血性膀胱炎风险,当出现出血性膀胱炎时应该停止使用异环磷酰胺。徐明等^[16]通过 51 例病例研究表明 DIA 方案并未降低患者的无瘤生存率,且该方案的优点是化疗时间较短,用药较方便,患者易接受,具有良好的治疗依从性。

2.3 阿霉素和顺铂 AP 方案为阿霉素和顺铂,AP 方案具体用药:阿霉素剂量为 90 mg/m^2 ,顺铂剂量为 100 mg/m^2 。AP 方案有效率高,手术切除肿瘤组织坏死率 > 90%,为美国综合癌症网络(NCCN)推荐方案之一^[17]。阿霉素最重要的不良反应为心脏毒副作用,而当顺铂日累积剂量高于 90 mg/m^2 可以使肾小管损伤,可发生肾功能衰竭。AP 方案主要不良反应包括心率失常、心力衰竭、肾毒性、血液毒性及胃肠道等毒副作用。此外大剂量阿霉素和顺铂联用时,骨髓抑制作用发生明显,容易产生继发性感染,因此可以给予预防性升白细胞治疗^[17]。同时化疗药物所产生的恶心、呕吐等胃肠道反应反应程度与个体特性有较大差异,同时与个体行为习惯关系密切^[18]。

2.4 表柔比星方案 表柔比星属于蒽环类药物,心脏毒性较小,Basaran 等^[19]进行了顺铂、异环磷酰胺和表柔比星(90 mg/m^2)联合治疗骨肉瘤的 II 期研究中,虽然化疗期间患者并未出现明显的毒副作用而终止化疗,但 45 例患者中位随访 64 个月,5 年无疾病生存率仅为 41.9%,总生存率为 48.2%。表柔比星在此研究中疗效难以令人接受,因此提议不应该将表柔比星用于骨肉瘤的常规化学治疗之中。但我国范志刚等^[20]38 例原发骨肉瘤的研究表明顺铂、表柔比星、异环磷酰胺方案用于治疗原发骨肉瘤效果良好,患者尚可接受化疗期间毒副作用,但可能需要更多病例研究进一步比较。因此,表柔比星对于骨肉瘤临床效果及毒副作用存在争议,尚未确定应用表柔比星的利弊,可能需要临床更多病例进一步说明。

2.5 多西他赛与吉西他滨联合化疗方案 多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药,能干扰细胞微管网络功能抑制细胞分裂,适合用于化疗失败、晚期乳腺癌及对顺铂耐药非小细胞肺癌治疗^[21]。血中中性粒细胞降低为多西他赛最多见的毒副作用,而且通常表现病情比较严重。吉西他滨属于二氟核苷类抗代谢药,需经肝转化成有活性形式才能干扰细胞分裂必须物质 DNA 的合成,从而杀细胞作用。研究阐明多西他

赛能使多种恶性细胞胸苷磷酸化酶合成量增加,从而使得吉西他滨杀肿瘤细胞的活性提高,表明多西他赛与吉西他滨两者之间的协同抗肿瘤效应,联合两者可使疗效可达 17% ~ 30%,同时患者耐受性良好^[22]。Maki 等^[23]研究表明将多西他赛与吉西他滨联合用药应用于转移性肉瘤治疗中的有效率为 17%,且不良反应较低。Leu 等^[24]报道 80% 的患者接受吉西他滨联合多西他赛作为二线治疗,患者中位总生存为 13 个月,中位无进展生存期为 7 个月。朱皓东等^[25]通过 11 病例研究表明多西他赛与吉西他滨联合用药方案用于一期化疗失败的伴有肺转移骨肉瘤晚期患者近期治疗效果满意,且化疗期间毒副反应患者可以耐受,治疗期间无明显肾功能异常及过敏反应。为此,有人提议将多西他赛联合吉西他滨用于伴有肺转移的骨肉瘤有效备选二线方案^[26]。

2.6 洛铂、阿霉素和异环磷酰胺 洛铂(Lobaplatin, LBP)、阿霉素和异环磷酰胺方案(LBP + ADM + IFO)用于术前化疗用药剂量:洛铂剂量为 45 mg/m²、阿霉素剂量为 60 mg/m²、异环磷酰胺剂量为 12 g/m²。陈国景等^[27]的 6 例病例研究中,该方案在未给充分予水化及利尿等处理,患者并未发生明显的肾功损害及过敏不良反应,且本研究中患者部分缓解 2 例,患者疾病稳定有 4 例,全部患者病情都可以得到控制。因此,有人主张应用该方案于未接受药物治疗的骨肉瘤患者的术前新辅助化疗治疗。

2.7 含有白蛋白结合型紫杉醇化疗方案 该药的药效特性和传统类紫杉醇有所不同,可通过稳定微管从而阻碍有丝分裂。研究阐明,这种新型紫杉醇在骨肉瘤治疗中疗效引人注目^[28]。牛晓辉等^[29]的 19 例伴有肺转移骨肉瘤一线化疗治疗失败患者的研究表明白蛋白结合型紫杉醇对于伴有肺转移骨肉瘤三分之一的患者病情得到控制,远处转移病灶得到控制,且化疗过程中患者无 3 ~ 4 级不良反应发生,19 例患者中仅有 2 例患者在化疗过程中出现白细胞降低。由此可以说明白蛋白结合型紫杉醇药物安全性和患者耐受性良好。

2.8 T 系列方案 由 Rosen 提出的 T 系列方案是在全球范围内具有代表性的骨肉瘤化疗方案。T 方案相对较复杂,主要包括 T4/5、T7、T10、T12、T19 和 T20 系列方案^[30]。T 方案较常用药物包括甲氨蝶呤、长春新碱、阿霉素、环磷酰胺,其用药比较复杂,保肢概率大大获得提高,倍受人们关注。

3 骨肉瘤化疗耐药

耐药性(Resistance)分为内在性和继发性耐药。

通常所讲的耐药性指继发性耐药,继发性耐药的产生往往是肿瘤化疗的一个重要障碍。出现继发性耐药机制可能是肿瘤细胞长时间接受药物后发生适应性改变,如膜通透性改变、产生可以分解代谢药物酶等相关。当前倍受重视的是多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指应用药物后肿瘤细胞为了适应该药产生自身的改变,对这种药物和类似机制的药剂耐药。多药耐药性可能与多药耐药基因、DNA 拓扑异构酶以及蛋白激酶 C 的功能密切相关。相关研究表明别嘌呤限制性核酸内切酶 1^[31]及切除修复交叉互补(ERCC)^[32]组蛋白在顺铂对骨肉瘤细胞损害及自身修复损伤的 DNA 的机制中起了重要的作用,从而阻止顺铂等对骨肉瘤细胞杀伤作用。而在基因方面,P53 基因参与调节细胞周期和细胞凋亡,从而影响药物的作用。Fan 等^[33]研究发现,P53 基因能使在正常血清的培养基上骨肉瘤细胞对顺铂产生耐药性,但是可以增强顺铂在低血清培养基条件下的杀细胞作用。此外,其他机制在骨肉瘤耐药性方面影响甚是复杂,本文不予详细叙述。

4 结语

骨肉瘤虽然总体发病率较低,但仍是骨肿瘤中最常见的原发于骨组织恶性的骨肿瘤,其恶性程度高,在化疗及辅助化疗出现之前,主要以手术为主,手术截肢率高,导致患者残废率高,导致患者死亡率高,病患术后生活质量很差。随着 MAP 方案、T 系列方案及术前新辅助化疗的出现,给骨肉瘤患者带来了福音,使得保肢手术成为可能,保肢率大大得到提高。此外,近年来人们对骨肉瘤的基础和临床研究取得了较大进步,骨肉瘤的临床治疗发生了较大的改变,不仅使得骨肉瘤患者 5 年生存率得到提升,还可以改善患者生存质量。同时,在全球范围内各国专家对骨肉瘤一线治疗药物已经初步达成共识,使得骨肉瘤临床治疗效果较前改善。但目前对于骨肉瘤耐药性、多重耐药性及难治性骨肉瘤出现,治疗难度增大,可能需要更多、更加复杂的联合治疗方案及符合个体化治疗方案。同时继有一定疗效的放射治疗、高选择性血管介入治疗、当代新兴的免疫治疗、受人青睐的基因治疗、热疗^[34]及中医中药治疗在临床应用的成功,又为骨肉瘤患者的治疗提供了全方位的、多种有效方法。相信在不久的将来,随着人们对骨肉瘤的认识更加深入,更好的联合化疗方案及当前受人追捧的精准靶向治疗在临床的应用,骨肉瘤治疗将会是一个新纪元。

参考文献

- Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, 397(397):40-52.
- Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(10):705-718.
- 杨湘越. 骨肉瘤实验室诊断研究现状及对策[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(21):6841-6842.
- Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma[J]. Curr Opin Pharmacol, 2014, 16(1):15-23.
- 耿磊, 陈继营, 许猛, 等. 骨肉瘤的治疗进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(21):1975-1978.
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery[J]. Cancer, 1979, 43(6):2163-2177.
- Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma[J]. Cancer, 1972, 30(6):1627-1631.
- 黄成校. 骨肉瘤的治疗进展[J]. 医学综述, 2013, 19(11):65-68.
- 黄涛. 新辅助化疗治疗骨肉瘤最新进展[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(3):221-223.
- Yuan G, Chen J, Wu D, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with limb salvage surgery in patients with limb osteosarcoma of Enneking stage II: a retrospective study[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:2745-2750.
- 孙燕. 中国骨肉瘤事业的传承和发展[J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(1):1-3.
- Luetke A, Meyers P A, Lewis I, et al. Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):523-532.
- 吴薇, 姚迪霏, 许青. 临床药师参与处理1例大剂量甲氨蝶呤给药后期排泄延迟的案例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, (8):741-743.
- 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.
- 卢佳妹, 李杰. 临床药师参与1例骨肉瘤患者MAP方案化疗致严重肝损的案例分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(8):72-75.
- 徐明, 许宋锋, 于秀淳. 顺铂、异环磷酰胺与阿霉素联合化疗治疗骨肉瘤的疗效观察[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2013(3):230-234.
- 张程亮, 桂玲, 刘东. 骨肉瘤患者手术后AP化疗方案的药理学监护[J]. 医药导报, 2010, 29(10):1363-1365.
- Baker PD, Morzorati SL, Ellett ML. The pathophysiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Gastroenterol Nurs, 2005, 28(6):469-480.
- Basaran M, Bavbek ES, Saglam S, et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and epirubicin combination chemotherapy in adults with nonmetastatic and extremity osteosarcomas[J]. Oncology, 2007, 72(3-4):255-260.
- 范志刚, 申万忠. 顺铂、表柔比星、异环磷酰胺联合方案治疗骨肉瘤的疗效观察[J]. 甘肃科技, 2010, 26(24):160-162.
- 鲁晓燕, 孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(11):22-24.
- Bay JO, Cabrespine A, Gilliot O, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in soft-tissue sarcomas treatment[J]. Bull Cancer, 2007(Special):S122-126.
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study[corrected][J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19):2755-2763.
- Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1706-1712.
- 朱皓东, 吴智钢, 王臻, 等. 含多西他赛方案作为骨肉瘤二线化疗的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, (2):155-159.
- He A, Qi W, Huang Y, et al. Comparison of pirarubicin-based versus gemcitabine-docetaxel chemotherapy for relapsed and refractory osteosarcoma: a single institution experience[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(3):498-505.
- 陈国景, 王臻, 叶新红, 等. 洛铂联合阿霉素、异环磷酰胺化疗方案新辅助治疗骨肉瘤的剂量探索[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, (4):354-357.
- Yang Y, Niu X, Zhang Q, et al. The efficacy of abraxane on osteosarcoma xenografts in nude mice and expression of secreted protein, acidic and rich in cysteine[J]. Am J Med Sci, 2012, 344(3):199-205.
- 牛晓辉, 杨勇昆, 黄真, 等. 白蛋白结合型紫杉醇二线治疗骨肉瘤肺转移的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(2):114-116.
- Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(7):2452-2458.
- Wang D, Luo M, Kelley MR. Human apurinic endonuclease 1 (APE1) expression and prognostic significance in osteosarcoma; enhanced sensitivity of osteosarcoma to DNA damaging agents using silencing RNA APE1 expression inhibition[J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(3):679-686.
- Biason P, Hattinger CM, Innocenti F, et al. Nucleotide excision repair gene variants and association with survival in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 12(6):476-483.
- Fan J, Bertino JR. Modulation of Cisplatin Cytotoxicity by p53: Effect of p53-Mediated Apoptosis and DNA Repair[J]. Mol Pharmacol, 1999, 56(5):966-972.
- 王建军, 潘佳, 李艳华, 等. 热疗在骨肉瘤治疗的应用[J]. 河南大学学报(医学版), 2016, 35(4):229-231.

[收稿日期 2017-11-16][本文编辑 谭毅 韦所苏]