

关于骨肉瘤的新辅助化疗

If you do not operate, they die. If you do operate, they die just the same

❖ **生存率：**从70年代开始的骨肉瘤综合治疗已成为骨肉瘤治疗的基本原则。

五年生存率由原来单纯手术的20%
提高到60%~70%

❖ **保肢：**新辅助化疗—手术—辅助化疗的方式普及

新辅助化疗

Neoadjuvant Chemotherapy

Rosen等1979年提出新辅助化疗的概念

新辅助化疗：

- 术前对骨肉瘤进行化疗
- 根据术前化疗的敏感性及TNR制定术后的化疗方案
- 目的：
 - 达到控制远处转移灶的发展
 - 增加保肢手术的机会

新辅助化疗原则

- 术前化疗
- 剂量强度
- 多药联合

新辅助化疗方案

➤ 化疗方案

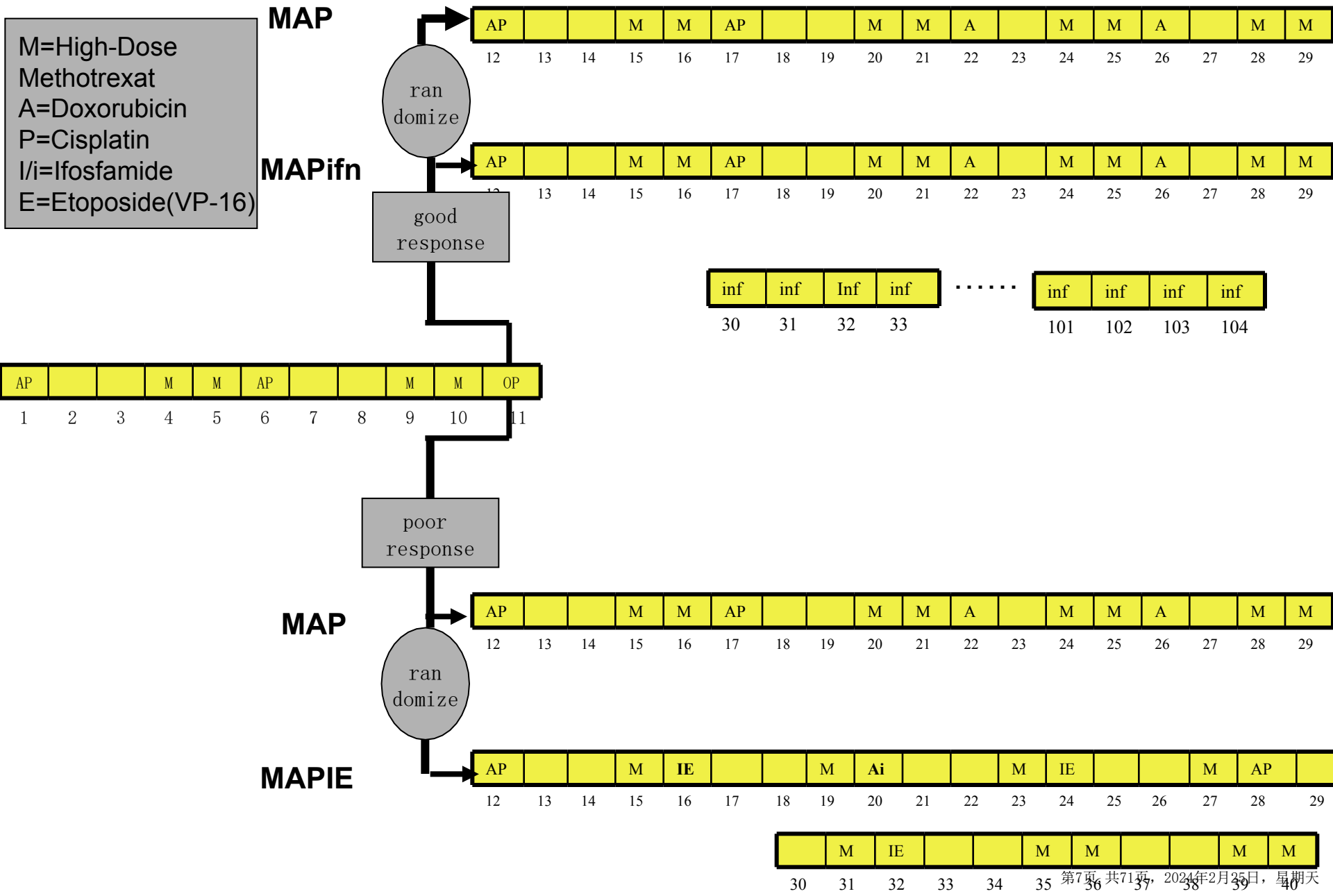
- ❖ T系列方案（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center）
- ❖ COSS系列方案（Cooperative Osteosarcoma Studies）
- ❖ N系列方案（Rizzoli Institute）
- ❖ Jaffe系列

➤ 化疗方案原则的共识

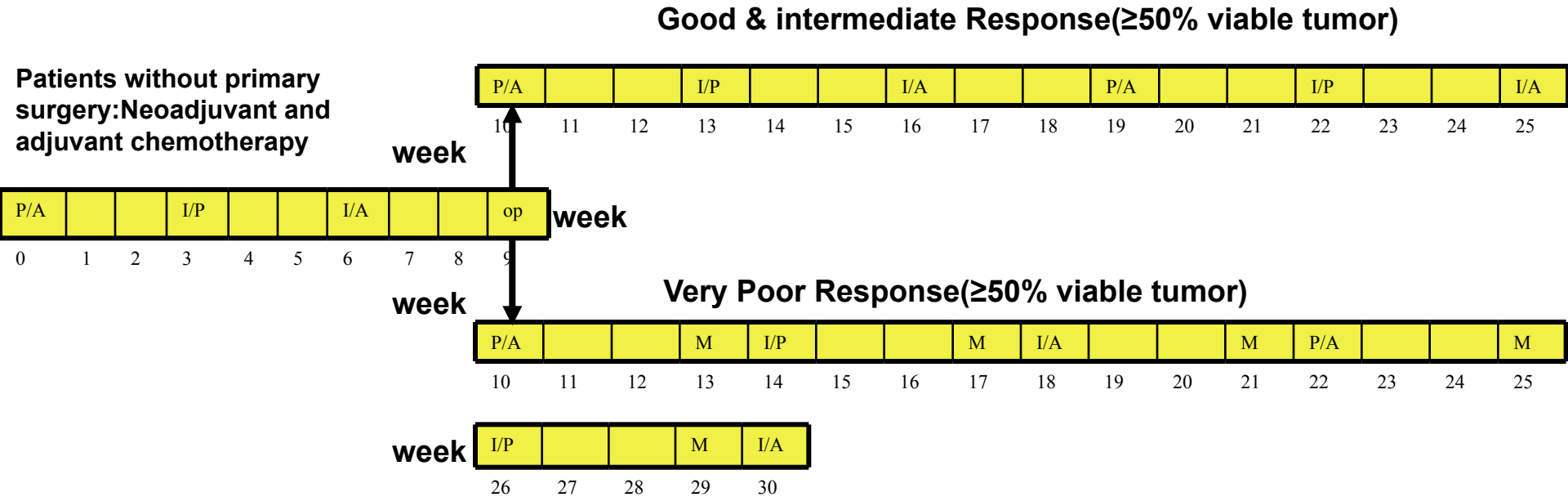
- ❖ 化疗为了提高患者的生存率，杀灭远处的微小转移灶
- ❖ 化疗的效果必须以5年或10年生存率为标准
- ❖ 不是局部复发或切除率

EURAMOS I treatment regimen

M=High-Dose Methotrexat
 A=Doxorubicin
 P=Cisplatin
 I/i=Ifosfamide
 E=Etoposide(VP-16)



EURO-B.O.S.S. treatment regimen



M=High-Dose-Methotrexat
 A=Doxorubicin
 P=Cisplatin
 I=Ifosfamide

Zalupski2004年报道SOGS小组 1992年~1996年骨肉瘤化疗效果

➤ 总剂量

➤ ADM: 500mg/m²

➤ CDP: 480mg/m²

➤ IFO: 32g/m²

➤ 5年生存率58%

Protocols of neoadjuvant chemotherapy

Protocol	Period	patients	Preoperative treatment	Postoperative treatment
IOR/OS-N1	1983-1986	127	HDMTX-CDP vs MTX-CDP	Good responders:MTX-CDP-ADM Poor responders:ADM-BCD
IOR/OS-N2	1986-1989	165	MTX-CDP-ADM	Good responders:MTX-CDP-ADM Poor responders:MTX-CDP-ADM-IFO-ETO
IOR/OS-N3	1990-1993	156	MTX-CDP-LDADM	Good responders:MTX-CDP-LDADM Poor responders:MTX-CDP-LDADM-IFO-ETO
IOR/OS-N4	1994-1995	132	HDMTX-CDP-ADM-IFO	Good & Poor responders:HDMTX-CDP-ADM-IFO
IOR/OS-N5	1996	68	HDMTX-CDP-ADM-HDIFO	Good responders:HDMTX-CDP-ADM-HDIFO (3 cycles) Good responders:HDMTX-CDP-ADM-HDIFO (4 cycles)
IOR/OS-N6	1997	128	As protocol IOR/OS-N5	As protocol IOR/OS-N5
IOR/OS-N7	1998-1999	124	As protocol IOR/OS-N2 vs As protocol IOR/OS-N4	As protocol IOR/OS-N2 vs As protocol IOR/OS-N4

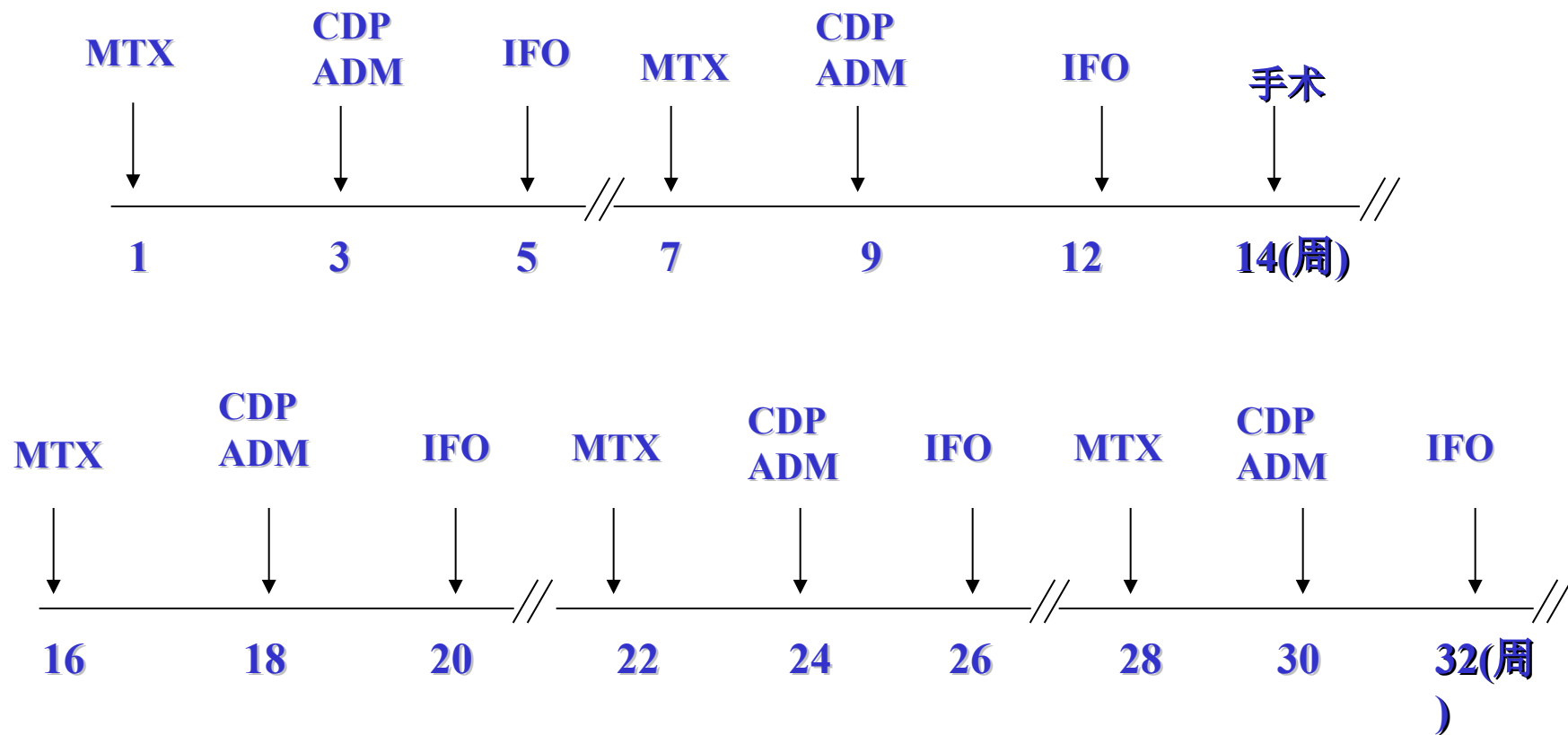
MTX=Methotrexat (LD=Low dose, HD=high dose). CDP=Cisplatin. ADM=Doxorubicin (LD=Low dose, HD=high dose). BCD=Bleomycin +Cyclophosphamide+Dactinomycin. IFO=Ifosfamide (LD=Low dose, HD=high dose). ETO=Etoposide.

Results with study protocols using different chemotherapy regimens

Study group/ Institution	Patient	Period	Treatment	Outcome
EOI [6]	119	1983-1986	MTX-CDP-ADM	5-year DFS 41%
EOI [7]	167	1986-1991	CDP-ADM	5-year RFS 44%
CCG [8]	268	1983-1986	MTX-CDP-ADM-BCD	8-year EFS 53%
SSG [9]	97	1982-1989	MTX-CDP-ADM-BCD	5-year RFS 54%
Rizzoli [10]	164	1983-1986	MTX-CDP-ADM-IFO	5-year EFS 63%
COSS [11]	171	1986-1988	MTX-CDP-ADM-IFO	10-year EFS 66%

EOI, European Osteosarcoma Intergroup; CCG, Children's cancer group; SSG, scandinavian sarcoma group; COSS, Cooperative Osteosarcoma study group; MTX, high dose methotrexate ; CDP, cisplatin; ADM, doxorubicin. BCD, bleomycin ; cyclophosphamide, dactinomycin; IFO, ifosfamide; DFS, disease-free survival; PFS, progression-free survival; RFS, relapse-free survival; EFS, event-free survival;

骨肉瘤化疗方案

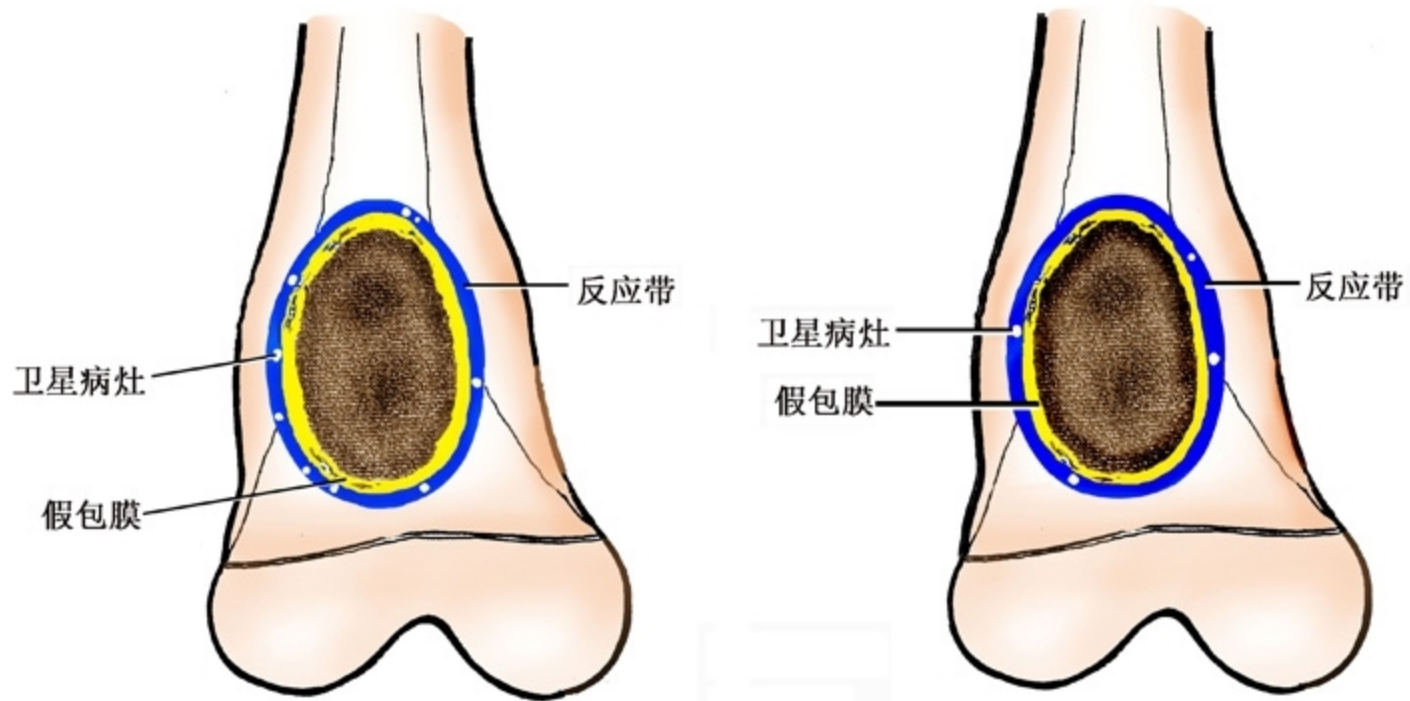


氨甲喋呤 (MTX) : 8~12g/m², iv, 6h, 8~12h后LV解救
顺铂 (CDP) : 120~150mg/m², iv, 分2d输入
阿霉素 (ADM) : 60mg/m², iv
异环磷酰胺 (IFO) : 15g/m², iv, 分5d输入

术前化疗的作用

(Preoperative Chemotherapy)

- ▶ 大部分原发灶内的肿瘤细胞坏死，减少术中活肿瘤细胞扩散及接种的机会
- ▶ 肿瘤周围炎性水肿反应区和肿瘤新生血管消失，瘤体缩小，能够获得较为安全的外科切除缘



骨肉瘤化疗前后病理组织学示意图

术前化疗的作用

(Preoperative Chemotherapy)

- ▶ 未术前化疗和术前化疗反应不佳，可以见到由部分受挤压的周围正常组织和反应组织形成的形态不太完整、组织结构松散的假膜
- ▶ 假膜常被活肿瘤细胞形成的指尖样突起所穿破，形成假膜外卫星病灶
- ▶ 分化较差的肿瘤，其反应带外的肿瘤细胞多生长活跃

术前化疗的作用

(Preoperative Chemotherapy)

➤ 化疗反应良好者

- 假膜分化程度接近正常
- 无肿瘤细胞所形成的指尖样突起
- 周围成熟的胶原组织包绕其下的坏死肿瘤组织
- 偶见的卫星病灶也多形成完整的包膜
- 在成熟的假膜形成后，进行广泛切除时，只有很少的病人由于卫星病灶的存在而导致复发

➤ 如果假膜形成不佳，肿瘤有较多的穿破区域，由于外科切除缘接近肿瘤，将有较高的局部复发率

术前化疗的作用 (Preoperative Chemotherapy)

- ❖ 有效的术前化疗虽然不能改变肿瘤切除原则，但可以提高手术切除缘的质量
- ❖ 切除缘的病理组织学质量比肿瘤局围所包绕的组织厚度更为重要

术前化疗的作用 (Preoperative Chemotherapy)

- ❖ 骨肉瘤保肢手术后复发将严重影响病人的生活质量和预后
- ❖ 国内术前化疗后60% ~70%病人得以保肢，10% 出现局部复发
- ❖ 国外文献报道骨肉瘤保肢手术后复发率的1%~5%
- ❖ Poon报道台湾1990年~2001年74例骨肉瘤
 - ❖ 1995年National Health Insurance, 化疗得以完成
 - ❖ 之前：2年生存率46.9%，5年37.5%
 - ❖ 之后：2年生存率73.8%，5年63.6%

化疗与复发

- ❖ 研究表明主要有三个因素与肿瘤复发有明显关系
 - 手术切除边缘
 - 肿瘤与神经血管束及关节内外结构的关系
 - 术前化疗后肿瘤组织坏死的程度
- ❖ 有效、正规的术前化疗可以提高保肢手术成功率，减少复发率
- ❖ 如果患者就医过晚，已失去保肢机会，则可不必行术前化疗
- ❖ 截肢术后早期积极化疗，这并不违背新辅助化疗的原则

Bacci报道1972年~1999年： 1126例四肢骨肉瘤局部复发多因素分析

- ❖ 与复发有关的因素
 - 手术切除缘
 - 新辅助化疗后组织学反应
- ❖ 与复发无关因素
 - 年龄
 - 性别
 - 肿瘤部位
 - 大小
 - 组织类型
 - 病理性骨折
 - ALP水平

术前化疗的作用 (Preoperative Chemotherapy)

- 确诊时80%~90%存在肺内微小的远处转移灶
- 微小转移灶对化疗敏感性较大的转移灶为高
- Provisor等报道206例骨肉瘤结果：
TNR>95%，8年生存率87%； TNR <95%， 52%
- COSS报道：化疗反应良好：5年生存率68%
化疗反应不良：5年生存率39%

术前化疗的作用

(Preoperative Chemotherapy)

- 根据手术切除肿瘤标本的组织坏死程度，评价术前化疗方案的效果，并根据术前化疗的敏感性制定术后化疗方案
- 也有许多学者的研究证明对术前化疗病理组织学反应不佳者修改术后化疗方案不能改善其预后，并且在术前难以确定患者对化疗的肿瘤组织学反应情况
- 为增加总的有效率，应对所有的患者进行更具有杀伤力的术前化疗，最有效的药物、最好的方案都应术前应用

影响化疗效果的因素

- **化疗药物的选择：**阿霉素ADM、顺铂CDP、氨甲喋吟MTX、异环磷酰胺IFO
- **化疗药物的剂量强度(dose intensity)：**在准确的时间、通过恰当的途径、接受准确的剂量，即要求化疗达到100%的剂量强度
- **化疗的给药途径：**在动、静脉联合术前化疗时，MTX、IFO和ADM应静脉给药，动脉化疗宜采用CDP，在术后化疗中再将CDP改为静脉给药方式

化疗效果的评价

- 即使采用具有较强杀伤力的术前化疗方案，但仍有20%~30%的病人化疗效果不佳
- 及时、准确的评价化疗效果，对制定手术切除原则及术后化疗方案具有重要意义

化疗效果的评价

- **疼痛：**术前化疗后病人在几小时或几日后疼痛可有部分或大部分缓解
- **体积：**骨肉瘤为荷瘤，肿瘤体积难以迅速减小，肿瘤完全吸收则更为困难。病理组织学证明骨肉瘤的体积减小主要为瘤体内水肿、炎症反应及新生血管消失所致
- **影像学：**影像学变化多在术前化疗的第二个疗程中出现，可见肿瘤的境界清楚，有新骨形成，肿瘤段骨密度趋于正常。
- **化疗效果与瘤体的大小具有很大关系：**当肿瘤的体积较小时，效果往往较为明显。如果术前化疗规范，药物剂量强度理想，绝大多数可以控制肿瘤的继续生长

化疗效果的评价

- ▶ **TNR是反应骨肉瘤对化疗敏感与否最为有效的指标**
- ▶ **肿瘤组织坏死率在90%以上表明化疗反应良好**
- ▶ **术前化疗应至少进行两个疗程且正规，方可正确地进行肿瘤组织坏死率的评估**
- ▶ **术前化疗的肿瘤组织学坏死率也是预测骨肉瘤预后最为重要的指标**

肿瘤坏死率

TNR (Tumor Necrosis Rate)

- 在肿瘤切除后评价
- 无法在术前及早发现对化疗不敏感者
- 对于手术计划的制定也无参考价值

化疗效果的影像学评价

➤ MRI

➤ 血管造影

➤ 同位素

MRI评价化疗效果

Holscher等研究影像学变化与组织学反应的相关性:

➤ 体积增大，水肿增加或不变提示:

病理组织学反应不良，其预测价值为85%~92%

➤ 体积减小或不变，水肿减少提示:

病理组织学反应良好，其预测价值为56%~62%

➤ 关节渗出在反应良好和反应不良者之间差异无显著性

➤ 肿瘤界限是否清晰也无显著差异:

即肿瘤界限的改变与病理组织学反应无关

➤ 结论: MRI在评价骨肉瘤患者早期化疗反应中的作用有限，其仅有助于早期确认组织反应不良者

MRI评价化疗效果

- Shin等分别测量41位骨肉瘤患者在化疗前后X线、MRI和三维MRI片的肿瘤体积
- 研究骨肉瘤术前、辅助化疗后的肿瘤体积变化及其与病理组织学反应间的相互关系
- 结论：三维MRI所测得的肿瘤体积变化可反映骨肉瘤化疗后肿瘤的病理组织学反应

MRI评价化疗效果

Woude等用快速动态强化MRI和减影MRI与病理组织学进行对比

- 早期强化和进行性增强的组织为供血动脉、生长区和存活的肿瘤细胞， $3\sim 5\text{mm}^2$ 的肿瘤存活灶即可在动态强化MRI中清晰显示
- 缓慢强化和不强化的区域在病理组织学上表现为坏死、黏液变性或纤维化
- 在动脉增强后6s以内快速、进行性增强的部位，病理证实为肿瘤细胞存活区
- 结论：快速动态强化MRI是了解化疗后肿瘤细胞存活情况的简单、有效的诊断方法

血管造影评价化疗效果

- Fuji等分析了25例骨肿瘤的术前化疗前后数字减影血管造影表现的变化
- 肿瘤染色、血管增生、动脉扩张与病理组织学表现密切相关，其准确率 $\geq 70\%$

同位素评价化疗效果

- ^{201}Tl 在肿瘤细胞中蓄积的机制与钾离子类似，其细胞摄取取决于ATP酶依赖性 Na^+/K^+ 泵和胞浆内浓度梯度的被动扩散
- Ramanna等证实 ^{201}Tl 在评估骨肉瘤的化疗效果比 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 和 ^{67}Ga 优越

骨肉瘤化疗的并发症

- 造血系统
- 消化系统
- 泌尿系统
- 心脏毒性

造血系统并发症

- 骨髓抑制是大多数化疗药物共有的毒性反应，是化疗延迟和减量的最常见原因
- 表现为白细胞、血小板、红细胞等重要细胞的减少程度、出现早晚和恢复快慢
- 试图通过大幅度提高药物剂量来改善肿瘤的化疗效果，但骨髓抑制成为提高药物剂量的主要限制性因素

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/356024102011010110>