

· 骨肿瘤诊疗路径 ·

骨肉瘤诊断、治疗、随访的ESMO临床指南

杨勇昆译 牛晓辉校

译者单位: 100035, 北京积水潭医院骨肿瘤科

doi:10.3969/j.issn.1671-1971.2010.02.005

发病率

骨肉瘤是最为常见的原发恶性骨肿瘤(发病率: 2-3/1000 000/年)。青少年的发病率更高(8-11/1000 000/年, 15~19岁), 占有实体性肿瘤的比例超过10%。男女比例约为1.4比1。多发生于长管状骨的干骺端, 其中最常见于膝关节周围。成人可累及中轴骨和颅面部骨。约30%发生于40岁以后, 其中有放疗史和Pagets病史的患者发病率高。

诊 断

典型的症状和体征包括: 疼痛史, 常有休息痛和夜间痛, 伴随局部的水肿以及关节运动受限, 常有典型的X线表现。确诊需做肿瘤组织学检查, 一般可通过肿瘤的专用骨穿刺针穿刺或切开活检获得标本。可疑的骨肉瘤患者应到专业肿瘤治疗中心进行活检, 因为不恰当的活检操作可能会严重影响后期保肢手术和治疗的效果。

确诊骨肉瘤需要看到恶性细胞形成的肿瘤性骨样组织。经典型骨肉瘤, 恶性度高, 占有骨肉瘤的80%~90%, 最常见的亚型包括骨母细胞性骨肉瘤, 软骨母细胞性骨肉瘤, 纤维母细胞性骨肉瘤。其他少见类型的骨肉瘤多发生于遗传性的癌症综合征。推荐由一位有骨肿瘤专业经验的病理学家确定诊断。

分级和风险评估

原发性骨肉瘤必须通过正侧位平片进行评估, 因为平片可以反映骨的主要病变。局部分级要通过断层扫描, 建议采用MRI, 这些都应在活检之前进行。MRI被认为是最有效的评估骨肉瘤的髓

内及软组织浸润以及与周围血管神经组织关系的方法。MRI的范围应包括原发肿瘤所在的骨骼及其临近的关节, 这样不会漏诊跳跃性转移灶(与原发肿瘤不直接相连的髓内肿瘤灶)。

全身分期主要根据肺部和骨骼系统受累程度判断, 因为这些是主要的转移部位。应进行以下检查: 胸片、胸部的高分辨率螺旋CT、放射性骨扫描, 同时应进行重点部位的X线和MRI检查。必须在手术治疗原发灶和转移灶之前行适当的影像学复查。

多年以来, MSTs分期方式得到最广泛的应用。该分期系统将骨肉瘤主要分为低度恶性和高度恶性, 间室内和间室外。根据这种分期系统, 大多数骨肉瘤被定性为IIB期。最新的第六版UICC-TNM分期系统是该系统的发展。

骨肉瘤没有特异性的实验室检查指标, ALP(碱性磷酸酶)与LDH(乳酸脱氢酶)的升高提示肿瘤预后不良。

多学科的综合治疗开始之前, 应完善对机体的一般状况和相应器官的功能检查。推荐的检查包括: 全血细胞计数, 镜检血细胞分类, 血型, 凝血功能, 生化检查(应包括镁, 磷)以及肝肾功能和肝炎、艾滋病的检查。由于化疗可能对心脏和听力造成损害, 在首次化疗前应该进行常规心电图、心室核素成像和听力电图检查。对育龄期的男性推荐提前储存精子。

预后的不良因素包括: 肿瘤位于中轴骨骼和四肢近端, 肿瘤的体积巨大, 血ALP和LDH升高, 最重要的是存在肿瘤转移灶和肿瘤对术前化疗的组织反应差。

治疗方案

一、原发肿瘤

骨肉瘤患者应在能提供全面治疗和随访的骨肿瘤中心进行治疗。因为这些中心有规范化的治疗方案,有前瞻性多中心的临床研究支持。

目前对于高恶性骨肉瘤的治疗主要包括手术治疗和化疗。与单纯手术治疗相比,采用手术与化疗相结合方案治疗的患者无病生存率已由10%~20%提高到>60%。

手术治疗目的是完全切除肿瘤并且尽可能地保留功能。多数患者都应考虑行保肢手术,手术边界至少应达到Enneking定义的广泛切除,包括肿瘤组织的全部切除(应包括穿刺活检道)及其周围的一定范围内未被侵及的正常组织,因为切除边界不足会导致局部复发率增高。放疗用于治疗四肢骨肉瘤的疗效甚微,通常可用于不适合手术或位于中轴骨的病灶,也即难以行根治性手术的病灶。

目前,阿霉素、顺铂、大剂量甲氨蝶呤(甲酰四氢叶酸解救)和异环磷酰胺被认为是治疗骨肉瘤最为有效的化疗药物,但是具体的联合化疗方式还没有定论。有效的化疗方案通常由上述几种药物组成,一般疗程在6~12个月。通过使用生长因子,使所有药物达到最大剂量或提高剂量强度,并不能改善预后。大剂量甲氨蝶呤有潜在的毒副作用,要求在拟定化疗方案的时候一定要谨慎制定个体化的方案。大多数的方案都包含术前化疗,但是并没有证实增加术前化疗比单纯的术后化疗对患者生存更为有利。术前化疗的组织学反应为预后提供了重要的信息。目前有些研究正在评估术后改变化疗方案能否改善化疗反应差的患者的预后,这还有待证实。

上述的多模式治疗方案来源于儿童、青少年和较年轻的成人的高度恶性中心性骨肉瘤的治疗方案,同时也可用于60岁以下的成人及特殊变异类型的高度恶性骨肉瘤,如高度恶性表面骨肉瘤、继发的和骨外骨肉瘤。对于低度恶性中心性骨肉瘤和皮质旁骨肉瘤等低度恶性骨肉瘤,可单纯采用手术治疗。化疗对皮质旁骨肉瘤和颅面部骨肉瘤治疗的作用还没有明确定论,但临床通常对有明显侵袭性的颅面部骨肉瘤行化疗。

二、转移和复发

转移性骨肉瘤的治疗与局限性骨肉瘤相似,但要求尽量手术切除所有的转移灶,通常需要开胸探查肺部。有30%的转移性骨肉瘤患者和超过40%接受较为全面手术的患者可以长期存活。

复发性骨肉瘤的治疗一般为手术。预后很差,复发后的长期生存率<20%。手术应尽可能切除所有转移灶,否则会对患者造成致命的影响,2次手术完全切除病灶的患者中超过三分之一能存活5年以上。对于多处复发的患者,只要复发灶可以被切除都应进行治疗,反复的开胸切除通常是可行的。总的来说,CT常会低估肺内转移灶的数量,并且在发现一侧肺内转移的同时可能会忽略对侧肺内的转移灶。因此推荐进行双侧开胸探查和肺触诊。

二线化疗药物对于复发性骨肉瘤的治疗作用与手术相比并不明确,目前尚没有被广泛接受的标准治疗方案。两个最大型的研究指出,对于那些转移复发而无法手术治疗的患者,二线化疗药可有限的提高生存率,对于可以手术的患者,有效率只有大约1/2。对不能手术的病灶,放疗能缓解症状,可能有限的提高生存率。

三、疗效评估

在辅助或新辅助化疗和手术后,应做影像学复查。MRI能最准确评估治疗反应。新辅助化疗后的病例,应进行肿瘤切片的组织学检查,评估化疗反应。肿瘤细胞坏死率可为预后提供重要信息。

四、随访

治疗后患者随访的频率和时间还没有可用的随机化数据。目前国际常用的随访方案一般是:第1年和第2年,每6周~3个月1次,第3年和第4年,每2~4个月1次,第5~10年每6个月1次,之后每6~12个月随访1次。随访内容包括病史,体格检查和胸片。推荐在4年内每4个月1次检查原发灶的X线片。晚期转移灶可能在诊断10年之后出现,目前还没有一个广泛接受的随访终止点。

综合治疗可能导致心、肾、听力、关节损害和其他晚期副作用如继发的恶性肿瘤,对以上不良反应应注意规律随访。

五、注释

I-IV的证据水平和A-D的推荐程度以美国肿瘤协会为标准。其余未分级的评论是以专家和EMSO为标准。

译自: Bielack, S, D. Carrle, et al. "Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol, 2009,20(Suppl 4):137-139.