

骨肉瘤化疗现状及新进展

曹亮,张寿,邓建超,范忠诚,刘鹏

(中南大学湘雅医学院附属海口医院骨科中心,海南 海口 570208)

【摘要】 骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤,最常发生于儿童和青少年,随着新辅助联合化疗的介入,骨肉瘤患者的生存率和预后都得到了显著地改善,然而,化学治疗会导致毒副反应和诱导骨肉瘤出现耐药,并且发生远处肿瘤转移或出现对多药化疗药物耐药的骨肉瘤患者的结局不太乐观,因此,迫切需要开发新的治疗药物和技术。本文旨在概述骨肉瘤化学治疗现状,同时总结骨肉瘤化学治疗新的进展。

【关键词】 骨肉瘤;化学治疗;生存率;预后;新的进展

【中图分类号】 R738 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)16-2407-03

骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)是一种能直接产生肿瘤骨或类骨质的高度恶性骨肿瘤。尽管在美国,骨肿瘤的诊断率不到1%,但它却是最常见的原发性恶性骨肿瘤^[1]。它的发病具有双重高峰的年龄分布,第一个发病高峰出现在24岁以下的人群,即儿童和青少年,年发病率为4.4/100万人。第二个发病高峰(10%~30%)出现在59岁以上的人群,年发病率为4.2/100万^[2]。大部分骨肉瘤发生在四肢长管状骨,特别是股骨远端、胫骨近端干骺端,占90%的病例。尽管常规化疗已经成为了骨肉瘤的金标准治疗,然而,患者一旦被诊断发生肿瘤转移,五年无病生存率不到20%,为了改善这些患者的生存结局,迫切需要研发新的药物和采取新的治疗策略^[3]。本文就骨肉瘤化疗进行综述,期望藉此了解骨肉瘤化疗现状及新进展。

1 化疗现状

1.1 辅助化疗 骨肉瘤辅助化疗真正展露头角是在Rosen、Jaffe相继将阿霉素、甲氨蝶呤应用于骨肉瘤的治疗之后^[4]。一项骨肉瘤前瞻性随机实验中(长期随访超过25年的数据)发现,在接受明确的手术治疗后对患者施行辅助化疗,患者的25年无病生存率为28%,相比之下,对于没有接受此治疗的生存率只有15%($P=0.02$);此外,接受辅助化疗的患者在单轮化疗之后肿瘤坏死率>90%是一个重要的统计学预测患者总生存率和无病生存率的指标[各自分别是164个月 vs 65个月($P=0.04$)以及141个月 vs 14个月($P<0.01$)]。高级别、局限性骨肉瘤患者在经历明确的手术治疗后再接受辅助化疗治疗,其无病生存和总生存具有显著的统计学益处^[5]。但近20年来,骨肉瘤的生存率处于平台期。

1.2 新辅助化疗 在20世纪80年代早期,Rosen等提出了第一个新辅助化疗方案:T-5方案,即甲氨蝶呤(200 mg/kg)、长春新碱(15 mg/m²)和多柔比星(45 mg/m²)^[6]。随后,T7、T10、T12、T19方案相继被研发,T10方案是在T7方案的基础上加上卡铂,T10组织反应率要低于T7,但两者的无病生存率相似;T12方案即术前只给予一次T7方案、2次大剂量甲氨蝶呤,术后再继续应用这两种化疗3次,共15周;而T19方案则是在T12方案的基础上加入异环磷酰胺^[7]。然而,远期效果表明,术后化疗阶段不管有没有调整药物搭配(例如增加顺铂),肿瘤坏死率小于90%的骨肉瘤患者生存状况没有改变^[8]。

1.3 目前化疗窘境 在20世纪70年代中期,多柔比星和高剂量甲氨蝶呤联合甲酰四氢叶酸作为一线药物首先被使用^[9]。目前,常用的有四种化疗药物:多柔比星、顺铂、甲氨蝶呤以及异环磷酰胺^[10]。然而,异环磷酰胺在骨肉瘤中的治疗作用仍存在争议,Ferrari等^[11]分析246例未发生转移骨肉瘤患者中,实验组使用多柔比星、顺铂、高剂量甲氨蝶、异环磷酰胺,对照组则不使用异环磷酰胺,结果表明,实验组血液系统毒性发病率显著高于B组,平均随访66个月(1~104个月),实验组和对照组骨肉瘤患者的5年总生存率和无病生存率比较差异无统计学意义,分别为73% (95% CI, 65%~81%) vs 74%, (95% CI, 66%~82%)、64% (95% CI, 56%~73%) Vs 55% (95% CI, 46%~64%),认为异环磷酰胺加入多柔比星、顺铂、高剂量甲氨蝶呤化疗组中并没有改善骨肉瘤患者的组织学反应,反而增加了血液系统毒性。Leary等^[12]回顾分析1970年至2004年110例儿童骨肉瘤患者首次复发治疗研究,结果表明,使用手术治疗者预

期 10 年术后复发生存率为 22.3%，而使用化疗者只有 5.5%，这提示，化疗在骨肉瘤复发后的作用要次于手术治疗。Basaran 等^[13]分析顺铂、异环磷酰胺和表柔比星联合治疗骨肉瘤的 II 期临床研究发现，45 例骨肉瘤患者中位随访 64 个月，尽管患者能够较好地耐受化疗，但 5 年总生存率和无病生存率仅为 48.2% 和 41.9%。如未进一步设计表柔比星和多柔比星随机对照研究试验，并给出可靠、真实的结果，将表柔比星常规用于骨肉瘤的化疗值得商榷。而且当前化疗药物的交叉抗药性快速发展已经成为骨肉瘤化疗的主要的障碍，而多药耐药 (Multi-drug resistant, MDR) 一个主要的机制就是 MDR1 编码的多药糖蛋白，MDR1/P-gp 外排泵的过表达导致抗癌药物 (例如多柔比星、顺铂、依托泊苷) 在细胞内浓度的下降，这进一步导致了化疗的失败^[14]。此外，传统的细胞毒性药物已将疗效提高到了巅峰，很难逾越，因此，新的药物的研发迫在眉睫。

2 骨肉瘤治疗的新药研究

目前对骨肉瘤新型化疗药物研究和开发处于探索当中。Grignani 等^[15]进行了索拉菲尼治疗 35 例复发和无法切除的骨肉瘤治疗的 II 期临床研究，结果表明 4 个月无进展生存率为 46% (95% CI 28%~63%)，中位无进展生存和总生存率时间分别是 4 个月 (95% CI 2%~5%) 和 7 个月 (95% CI 7%~8%)，临床受益率为 29% (95% CI 13%~44%)。这表明索拉菲尼作为骨肉瘤肺转移二线治疗药物具有一定潜力。

来自美国儿童肿瘤协作组一份报告，Carola 等^[16]对 43 例发生骨肉瘤肺部转移的患者应用吸入型粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，结果表明 3 年无病生存率和总生存率分别为 7.8% 和 35.4%，尽管没有检测到发生肺转移的免疫刺激效应，但是这也提示在化疗后，尽快恢复患者淋巴细胞计数能够获得较好的生存率。

Duan 等^[17]通过研究人骨肉瘤多药耐药细胞系 U-2OSMR 和 KHOSR2 发现 Src 家族激酶抑制剂 (A-770041) 能够增加化疗药物在细胞内浓度，进而逆转 ABCB1/Pgp 介导的化疗药物耐药，这表明常规化疗联合 Src 家族激酶抑制剂治疗耐药性骨肉瘤将是一种很有效的治疗方法。Chou 等^[18]研究发现胞壁三肽磷脂酰乙醇胺联合常规化疗能够改善发生肿瘤转移患者的 5 年无病生存率和 5 年总生存率，结果显示，接受胞壁三肽磷脂酰乙醇胺和未接受者的 5 年无病生存率分别为 42% 和 26%，而 5 年总生存率则分别为 53% 和 40%。患者的生存结局接近未发生肿瘤转移的骨肉瘤患者。Zhao 等^[19]研究表明在体外实验中，

耐阿霉素骨肉瘤细胞系对三氧化二砷 (As_2O_3) 有良好的敏感性，它可能通过细胞凋亡的方式导致骨肉瘤细胞死亡，因此 As_2O_3 可能是一个很好的新辅助化疗药物的替选药物。Wang 等^[20]研究发现华蟾素呈剂量和时间依赖效应能抑制骨肉瘤细胞增殖，进一步的研究发现它能破坏线粒体膜电位和下调活性氧，通过蛋白质印迹分析我们发现随着华蟾素浓度的不同变化下，Apaf-1、PARP、caspase-3、caspase-9 裂解物和 Bax/Bcl-2 出现了下调，这些蛋白质在细胞凋亡中起着重要的作用。总之，这些结果表明蟾毒灵能够作为一种有效的对抗骨肉瘤的药物。McCleese 等^[21]研究表明热休克蛋白 90 抑制物 STA-1474 能够抑制人骨肉瘤细胞系增殖和诱导细胞凋亡，此外它能下调 P-Met/Met、P-Akt/Akt、P-STAT3 的表达，最终诱导肿瘤退化。YuDi 等研究在一种侵犯性骨肉瘤细胞系 MG63 中，MG63 作为一个模型去探索黄连碱的抗骨肉瘤效应，结果发现黄连碱能有效地抑制骨肉瘤的增殖，转移、侵犯、和血管形成，在体外试验中，黄连碱抑制肿瘤生长以非常低的毒性，显著地提高了血液中红细胞和血红蛋白浓度，而且适当地增加了白细胞和血小板的数量。Alamarblue 法显示黄连碱能抑制 MG63、SW1353、Saos-2、U-2OS 的生长，通常，细胞周期进程被许多细胞周期调控子精确地调控着，在大部分肿瘤细胞中周期素依赖性蛋白激酶 (CDKs) 和细胞周期蛋白存在着过度表达和被激活，导致了不受控制的细胞增殖和侵犯性的肿瘤发生。在这份研究当中，笔者发现通过 CDK4 和细胞周期蛋白 D1 的表达，不受控制的骨肉瘤生长能被黄连碱有效地抑制，包括细胞周期停滞在 G0/G1 期，这表明黄连碱能潜在地用于作为一种对抗骨肉瘤增殖的药物^[22]。Xu 等^[23]对 116 例骨肉瘤患者应用重组人血管内皮抑制素联合 MAP (甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂)，结果表明，应用重组人血管内皮抑制素联合 MAP 者 5 年无病生存率要高于未应用者，($P=0.043$ 70% vs 56%)，肿瘤转移率明显低于未使用者，($P=0.05$, 24% vs 34%)。徐海荣等^[24]对 330 例 II B 期骨肉瘤应用化疗联合重组人血管内皮抑制素恩度的前瞻性同期对照非随机临床研究发现，对照组 1、2、3 年无进展生存率分别为 76%、66% 和 60%，联合组分别为 90%、83% 和 74% ($P=0.025$)。对照组 1、2、3 年生存率分别为 94%、84% 和 79%，联合组分别为 98%、94% 和 85% ($P=0.220$)。两组无远处转移生存率和无疾病进展生存率差异有统计学意义，恩度联合化疗治疗骨肉瘤能显著提高无远处转移生存率和无疾病进展生存率，值得临床进一步研究。

3 展 望

尽管我们在对抗骨肉瘤的过程中取得了巨大的成功,但是,考虑到在过去的几十年里我们付出了很多努力,但骨肉瘤患者生存结局(5年生存率仍然低于50%)一直处在平台期,这并不意味着我们就此放弃对新的治疗策略的思考,反之,新的治疗药物的研发必须加快进度,低毒、高效的抗骨肉瘤药物就是未来的方向。此外,骨肉瘤患者的早期肺转移值得注意,Briccoli等^[25]回顾分析1985至2005年,323例骨肉瘤患者应用胸廓切开术切除肺部转移病灶,结果发现,只应用一次者无病生存率显著高于应用两次以上者, $(P<0.0001, 38\% \text{ vs } 8.5\%)$ 。这提示彻底的继发肺部转移病灶切除是有益的。因此患者一旦被诊断,微转移干预应该伴随产生。其次,骨肉瘤患者个性化治疗应该被加强,千篇一律的治疗方案显然是不合时宜。最后加强多中心交流,特别是与癌症中心的技术交流,高剂量的化疗药物的管理需要严格的药物代谢动力学的监控,例如随着甲氨蝶呤的浓度去调整甲酰四氢叶酸剂量解救甲氨蝶呤的毒性,这种专业知识和技术不是在所有的医疗机构都具有^[26]。所以临床大数据的构建、共享能够更有利于患者科学、规范的治疗。

参 考 文 献

- [1] Guijarro MV, Ghivizzani SC, Gibbs CP. Animal models in osteosarcoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 189.
- [2] Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand?[J]. *European Journal of Cancer*, 2011, 47: 2431-2445.
- [3] Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma [J]. *Current opinion in pharmacology*, 2014, 16: 15-23.
- [4] 徐海荣, 牛晓辉. 骨肉瘤化疗若干热点问题[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(14): 1108-1110.
- [5] Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5888-5893.
- [6] 牛晓辉, 徐海荣. 骨肉瘤的化疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(9): 663-668.
- [7] 杨峥旭, 杨东, 舒勇. 骨肉瘤化疗进展[J]. *广东医学*, 2013, 34(7): 1137-1139.
- [8] Jaffe N. Historical perspective on the introduction and use of chemotherapy for the treatment of osteosarcoma [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014, 804: 1-30.
- [9] Longhi A, Ferrari S, Bacci G, et al. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2007, 18(6): 737-744.
- [10] Ando K, Mori K, Corradini N, et al. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(2): 285-292.
- [11] Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1 [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(17): 2112-2118.
- [12] Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience [J]. *Cancer*, 2013, 119(14): 2645-2653.
- [13] 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.
- [14] Jia M, Hu J, Li W, et al. Trps1 is associated with the multidrug resistance of osteosarcoma by regulating MDR1 gene expression [J]. *FEBS Letters*, 2014, 588(5): 801-810.
- [15] Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study [J]. *Annals of Oncology*, 2012, 23(2): 508-516.
- [16] 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]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(15): 4024-4030.
- [17] Duan SY, Shen J. A-770041 reverses paclitaxel and doxorubicin resistance in osteosarcoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 681-692.
- [18] Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Cancer*, 2009, 115(22): 5339-5348.
- [19] Zhao H, Guo W, Peng C, et al. Arsenic trioxide inhibits the growth of adriamycin resistant osteosarcoma cells through inducing apoptosis [J]. *Molecular Biology Reports*, 2010, 37(5): 2509-2515.
- [20] Wang D, Bi Z. Bufalin inhibited the growth of human osteosarcoma MG-63 cells via down-regulation of Bcl-2/Bax and triggering of the mitochondrial pathway [J]. *Tumour Biology*, 2014, 35(5): 4885-4890.
- [21] McCleese JK, Bear MD, Fossey SL, et al. The novel HSP90 inhibitor STA-1474 exhibits biologic activity against osteosarcoma cell lines [J]. *International Journal of Cancer*, 2009, 125(12): 2792-2801.
- [22] Yu D, Fu S, Cao Z, et al. Unraveling the novel anti-osteosarcoma function of coptisine and its mechanisms [J]. *Toxicology Letters*, 2014, 226(3): 328-336.
- [23] Xu M, Xu CX, Bi WZ, et al. Effects of endostar combined multi-drug chemotherapy in osteosarcoma [J]. *Bone*, 2013, 57: 111-115.
- [24] 徐海荣, 李斌, 黄真, 等. 化疗联合重组人血管内皮抑素治疗 II B 期骨肉瘤的前瞻性同期对照非随机临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(5): 421-425.
- [25] Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005 [J]. *Surgical Oncology*, 2010, 19(4): 193-199.
- [26] Daw NC, Neel MD, Rao BN, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial [J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2770-2778.

(收稿日期:2015-04-22)