

青少年骨肉瘤治疗及预后相关因素分析

李崇阳¹⁾, 陈琬玲³⁾, 侯开宇²⁾

(1) 云南省第二人民医院肿瘤科; 2) 骨科, 云南昆明 650031; 3) 武警云南省总队医院肿瘤中心, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨儿童和青少年骨肉瘤患者预后影响因素. **方法** 回顾性分析 1990 年 1 月至 2006 年 1 月云南省第二人民医院肿瘤科收治的初发骨肉瘤患儿 32 例, 采用 COSS 96 方案治疗. 分析 5 a 生存率 (overall survival, OS) 和 5 a 无病生存率 (event-free survival, EFS) 与诊断时是否转移、接受手术类型、肿瘤位置、性别、组织学类型、对术前化疗组织反应以及患病年龄之间的关系. **结果** 所有患者 5 a OS 为 59.4% (19/32), EFS 为 46.9% (15/32). 无转移患者 5 a OS 显著高于有转移的患者 ($P < 0.05$), 晚期转移患者 5 a OS 显著高于早期转移患者 ($P < 0.05$). 保肢术或截肢术的术后复发率无显著性差异 ($P > 0.05$), 5 a OS 及 5 a EFS 之间无显著性差异 ($P > 0.05$). 肿瘤原发部位在肢体近端或远端及不同组织学类型之间 5 a OS、EFS 无显著差异 ($P > 0.05$), 新辅助化疗敏感的患者 5 a OS 及 5 a EFS 均高于新辅助化疗不敏感的患者 ($P < 0.05$). 男、女性骨肉瘤患者 5 a OS 和 EFS 之间无显著性差异 ($P > 0.05$), 年龄 ≤ 14 岁患者 5 a OS 75% (12/16)、EFS 68.8% (11/16), 高于年龄 > 14 岁的患者 OS 43.8% (7/16)、EFS 26.7% (4/16), $P < 0.05$. **结论** 多数患者可通过强化化疗和外科手术取得较好治疗效果. 保肢手术不显著增加不良预后, 但却能提供较好的生存质量; 伴有远处转移和局部复发的患者预后较差. 对化疗组织反应好、年龄 < 14 岁的患者预后较好.

[关键词] 骨肉瘤; 青少年; 预后

[中图分类号] R738.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 02-0098-05

Analysis of Related Factors of Treatment and Prognosis of Osteosarcoma in Adolescence

LI Chong-yang¹⁾, CHEN Wan-ling³⁾, HOU Kai-yu²⁾

(1) Dept. of Oncology; 2) Dept. of Orthopedics, The 2nd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650031; 3) Tumour Center, Armed Police Corps Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of prognosis of osteosarcoma in children and adolescence. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 32 adolescent patients with osteosarcoma admitted in our hospital from January 1990 to January 2006. All adolescent patients with osteosarcoma were given COSS 96 treatment protocol. The 5 a overall survival (OS) rate and event-free survival (EFS) rate were analyzed and their relation with metastasis, surgery types, the location of osteosarcoma, histological types, reactions to preoperative chemotherapy, gender and age of patients, were also analyzed. **Results** The 5 a OS and EFS was 59.4% (19/32) and 46.9% (15/32), respectively. The 5 a OS of patients without metastasis was significantly higher than that of patients with metastasis ($P < 0.05$), and was significantly higher in patients with late metastasis than early metastasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in the recurrence rate, 5 a OS and 5 a EFS between Limb salvage surgery and amputation surgery ($P > 0.05$). There was also no significant difference in 5 a OS

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (06Y044C)

[作者简介] 李崇阳 (1968~), 男, 云南通海县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事肿瘤临床研究工作.

[通讯作者] 侯开宇. E-mail:wlchmm1971@163.com

and 5 a EFS between different location of osteosarcoma and different histological types ($P > 0.05$). The 5 a OS and 5 a EFS of patients sensitive to new chemotherapy were significantly higher than those of patients insensitive to new chemotherapy ($P < 0.05$). There was no significant difference in 5 a OS and 5 a EFS between patients with different gender ($P > 0.05$). The 5 a OS and EFS of patients younger than 14 were significantly higher than those of patients over 14 [75% (12/16) and 68.8% (11/16) vs. 43.8% (7/16) and 26.7% (4/16), $P < 0.05$]. **Conclusions** Most adolescent patients with osteosarcoma can get satisfying therapeutic effect by enhanced chemotherapy and surgery. Limb salvage surgery can improve the life quality of patients, while does not increase the risk of poor prognosis. The prognosis is poor in patients with metastasis and local recurrence, while the prognosis is good in patients with good reaction to chemotherapy and younger than 14 years.

[**Key words**] Osteosarcoma; Adolescence; Prognosis

尽管骨肉瘤在恶性肿瘤中的发病率比较低,但对于儿童和青少年,骨肉瘤是最常见的原发骨肿瘤。过去将是否复发和转移作为判断骨肉瘤预后的有效评估条件,但研究发现,单纯使用此标准不足以判断预后^[1]。因此笔者对1990年1月至2006年1月在云南省第二人民医院诊断为骨肉瘤的患儿进行回顾性研究,分析儿童和青少年骨肉瘤患者预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1990年1月至2006年1月云南省第二人民医院收治的初发骨肉瘤患儿32例,其中男21名,女11例;诊断时年龄5.5~17.6岁,平均年龄(13.8±3.6)岁,经病理活检确诊为骨肉瘤,其中骨母细胞性骨肉瘤11例,软骨母细胞性骨肉瘤6例,纤维母细胞性骨肉瘤15例;肿瘤原发部位为股骨近端18例,股骨远端9例,右胫骨近端2例,左肱骨近端、右跟骨、腰椎各1例。

1.2 治疗方案

对32例骨肉瘤患儿确诊后采用COSS 96方案治疗,即术前包括1个疗程的阿霉素(90 mg/m²),2个疗程的大剂量甲氨蝶呤(12 g/m²)和四氢叶酸及2疗程的异环磷酰胺(2×3 g/m²)加顺铂(120 mg/m²)。化疗后进行手术。根据原发肿瘤大小、肿瘤细胞对化疗药物的反应进行综合评估,选择6~8周期术后化疗。根据COSS方案^[2],新辅助化疗后存活肿瘤细胞<10%为反应好,坏死细胞范围<90%为反应差。反应差者术后改为卡铂(4×150 mg/m²)和依托泊苷(4×150 mg/m²)。反应好者使用术前相同化疗方案。

1.3 化疗不良反应综合防治措施

患儿均在洁净病房中完成化疗。常规皮肤黏膜清洁护理。严格注意饮食卫生。维持重要脏器功能

正常,外周血WBC≥4.0×10⁹/L,PLT>80×10⁹/L,清除感染灶后开始化疗,化疗中碱化尿液,对症止吐,化疗结束后骨髓抑制期WBC≤3.0×10⁹/L予粒细胞集落刺激因子(G-CSF),Hb下降至≤60 g/L,输注红细胞悬液;PLT下降至≤20×10⁹/L,输注浓缩PLT。

分析5 a生存率(overall survival, OS)和5 a无病生存率(5-year event-free survival, EFS)与诊断时是否转移(无转移,早期转移,晚期转移)、接受手术类型(活检术,截肢手术,保肢手术)、肿瘤位置(中轴骨骼,上端,下端)、性别、组织学类型(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或其他)、对术前化疗组织反应(差或好反应)以及患病年龄(超过或低于14岁)之间的关系。

1.4 统计学方法

使用SPSS进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转移及复发对生存率的影响

进入研究的患者5 a OS为59.4% (19/32), 5 a EFS为46.9% (15/32)。10例出现转移,诊断时即发现转移(早期转移)的有4例,5 a OS为0%,2例患者转移至肺,1例转移至骨,1例转移至肾。而6例晚期转移(诊断之后出现的转移)的患者5 a OS为33.3% (2/6),均为肺部转移,1例伴有区域淋巴结转移,1例伴有局部复发。6例肺部转移患者均接受肺部包块切除术以及术后化疗,2例存活。无转移患者5 a OS达77.2% (17/22)。无转移患者5 a OS显著高于有转移的患者($P < 0.05$),而晚期转移的患者5 a OS显著高于早期转移的患者($P < 0.05$),见表1。

32例患者中有30例均接受了截肢或保肢手

术. 尽管切除了原发病灶, 仍有 9 例患者再次复发, 其中 5 例死亡. 7 例患者复发前施行保肢手术 (7/22), 保肢手术复发率为 31.8%, 截肢手术复发率为 25% (2/8), 保肢手术复发率与截肢手术复发率之间无显著性差异 ($P > 0.05$). 所有复发患者从诊断到局部复发中位时间是 16 个月 (0.4 ~ 118.3 个月).

表 1 转移对生存率的影响 (n)

影响因素	n	5 a OS (%)
转移	10	20.0
无转移	22	77.2*
早期转移	4	0.0
晚期转移	6	33.3*

与有转移患者比较, * $P < 0.05$; 与早期转移患者比较, * $P < 0.05$.

2.2 外科手术类型对生存率的影响

分析患者接受外科手术的类型, 未接受手术仅取病理活检的 2 例患者均死亡. 8 例患者接受了截肢手术, 截肢患者 5 a OS 为 50% (4/8), 5 a EFS 为 37.5% (3/8); 22 例患者接受保肢手术, 保肢手术患者 5 a OS 为 68.2% (15/22), 5 a EFS 为 54.4% (12/22). 两种术式的患者 5 a OS 及 5 a EFS 之间无显著性差异 ($P > 0.05$).

32 例患者中有 30 例均接受了截肢或保肢手术. 尽管切除了原发病灶, 仍有 9 例患者再次复发, 其中 5 例死亡. 7 例患者复发前施行保肢手术 (7/22), 保肢手术复发率为 31.8%, 截肢手术复发率为 25% (2/8), 保肢手术复发率与截肢手术复发率之间无显著性差异 ($P > 0.05$). 所有复发患者从诊断到局部复发中位时间是 16 个月 (0.4 ~ 118.3 个月).

2.3 肿瘤部位、组织学类型及对新辅助化疗敏感程度对生存率的影响

分析肿瘤位置对生存率的影响, 发现肿瘤原发部位在近端 5 a OS 57.1% (12/21), EFS 为 50% (10/20), 原发肿瘤位于远端 5 a OS 70% (7/10), EFS 为 50% (5/10), 原发肿瘤部位在肢体远端和近端的存活率无显著性差异 ($P > 0.05$). 肿瘤位于腰椎的 1 例患者死亡. 不同组织学类型的患者 5 a OS 及 5 a EFS 之间无显著差异 ($P > 0.05$). 骨母细胞性骨肉瘤 5 a OS 为 54.5% (6/11), EFS 45.5% (5/11); 软骨母细胞性骨肉瘤 5 a OS 为 66.7% (3/6), EFS 66.7% (3/6); 纤维母细胞性骨肉瘤 5 a

OS 为 66.7% (10/15), EFS 46.7% (7/15). 对新辅助化疗敏感的患者 5 a OS 及 5 a EFS 均高于对新辅助化疗不敏感的患者 ($P < 0.05$). 敏感性好的患者 5 a OS 83.3% (15/18) EFS 为 77.7% (14/18), 不敏感的患者 5 a OS 为 28.6% (4/14), EFS 为 7.1% (1/14), 见表 2.

2.4 性别、年龄对存活率的影响

男性和女性骨肉瘤患者 5 a OS 和 EFS 之间无显著性差异 ($P > 0.05$). 男性 5 a OS 为 66.7% (14/21), EFS 52.4% (11/21) 女性 5 a OS 45.5% (5/11), EFS 36.4% (4/11). 但年龄 ≤ 14 岁的患者存活率 5 a OS 75% (12/16)、EFS 68.8% (11/16), 高于年龄 > 14 岁的患者 OS 43.8% (7/16)、EFS 26.7% (4/16), $P < 0.05$, 见表 3.

表 2 肿瘤部位、组织学类型及对新辅助化疗敏感程度对生存率的影响 (n)

Tab. 2 Effects of tumor site, histology and sensitive degree of new auxiliary chemotherapy on survival rate (n)

影响因素	n	5 a OS (%)
肿瘤部位		
近端	21	57.1
远端	10	70.0
组织学类型		
骨母细胞性骨肉瘤	11	54.5
软骨母细胞性骨肉瘤	6	66.7
纤维母细胞性骨肉瘤	15	66.7
对新辅助化疗敏感程度		
敏感	18	83.3*
不敏感	14	28.6

与不敏感比较, * $P < 0.05$.

表 3 性别、年龄对存活率的影响 (n)

Tab. 3 Effects of gender, age on the survival rate (n)

影响因素	n	5 a OS (%)
性别		
男	21	66.7
女	11	45.5
年龄 (岁)		
> 14	16	43.8
≤ 14	16	75.0*

与 > 14 岁的比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

骨肉瘤第 2 个发病高峰在 20 岁左右. 因为骨肉瘤能产生多种及不同分化程度的细胞外基质,

其组织类型有巨大差异. 通常骨肉瘤根据细胞外基质的主要成分分为软骨母细胞性骨肉瘤、骨母细胞性骨肉瘤和纤维母细胞性骨肉瘤等亚型. 目前, 年轻骨肉瘤患者的发病机理尚不清楚. 骨肉瘤可发生于间充质干细胞和成熟成骨细胞之间分化途径中的任意环节^[3].

骨肉瘤的治疗原则是治疗患者的原发病灶和所有的转移和潜在转移病灶, 并最大限度保持肢体功能, 减少治疗副反应. 骨肉瘤治疗包括肿瘤学、矫形外科、病理学和放射治疗学等多学科协作, 包括原发肿瘤和主要转移瘤局部治疗后的诱导辅助化疗和辅助化疗. 局部治疗主要指外科治疗. 在19世纪70年代, 采用辅助化疗后, 骨肉瘤患者生存率由原来的10%~20%提高至50%~80%^[4]. 多柔比星、顺铂、异环磷酰胺和甲氨蝶呤被认为是骨肉瘤的敏感药物. 影像学进展、材料学和假肢研究使外科医生能更好地进行术前计划及更多的术式选择. Ferrari等^[5]发现年龄 ≤ 40 岁, 位于肢体远端无转移的患者使用基于氨甲蝶呤、顺铂、阿霉素和异环磷酰胺的化疗方案, 5a存活率可达70%. 然而, 提高治疗剂量不能提高治疗效果. 由于晚期并发症, 第二肿瘤以及骨肉瘤复发, 患者需要长期随访. Jaffe等^[6]发现有效地化疗可使无病生存率从 $< 20\%$ 增加至55%~75%, 患者保肢率增加至80%. 土耳其, 克罗埃西亚和美国多中心联合测定骨肉瘤预后因子发现: 骨肉瘤5a死亡风险是48%, 其中2680例患者中78%接受外科手术合并化疗, 3%仅接受化疗, 5%合并其他治疗. 骨肉瘤最重要的预后因子是肿瘤根治的彻底性和病变范围, 原发肿瘤大小以及原发肿瘤细胞对新辅助化疗的敏感性^[7].

青少年骨肉瘤能通过COSS 96得到较好的治疗. 进入研究的患者5a OS为59.4%, 5a EFS为46.9%. 而外科手术与COSS 96方案相结合可提高患者生存率, 但若患者出现转移和复发则使生存率显著降低, 转移发生早预后不佳. 研究发现: 至少30%~40%的骨肉瘤患者进一步发生远处转移, 转移至肺的大约占80%, 转移至骨的约占15%^[8]. 远处转移和局部复发使死亡风险增加. Pako等^[9]研究显示, 5a远处转移风险为45%. 多因素分析显示, 转移灶的出现使新的转移风险提高5倍. 没有其他临床或统计学特征独立地与转移有关. 伴有肺转移的肢体远端骨肉瘤患者, 切除原发病灶和转移病灶同时合并较强的化疗可能是一个治疗途径. 能切除的患者5a生存率是36%, 10a生存率是26%. 不能切除的患者增加了

局部复发和不良预后的危险. 因此使用诊断时出现的复发病灶及转移病灶作为判断患者预后的因素是不足够的. 在本研究中, 转移较早的病例死亡率达100%, 6例晚期转移患者5a OS为33.3%(2/6).

在过去10a里, 重建技术得到了巨大的发展, 特别是对未达到骨性成熟的年轻患者. 对骨肉瘤的研究一直显示接受保肢手术的患者存在局部复发的风险, 但死亡率没有增加. 骨肉瘤局部复发直接与切缘及原发性肿瘤对化疗的反应有关. 对切缘较近和新辅助化疗后肿瘤坏死 $< 90\%$ 的患者局部复发率高达30%^[9]. Rozeman等^[10]发现接受保肢手术的患者复发率为5%~10%, 接受截肢术的患者局部复发率为0.5%~2%. 笔者的数据显示, 保肢手术复发率为31.8%, 截肢手术复发率为25%(2/8), 保肢手术复发率与截肢手术复发率之间无显著性差异($P > 0.05$). 接受截肢手术患者的5a OS低于接受保肢手术的患者, 但统计学分析两者无显著差异($P > 0.05$), 这可能与接受截肢手术的患者肿瘤较大或对新辅助化疗无效, 预后不良有关.

本研究结果显示中轴骨肿瘤较肢端肿瘤有着更差的预后. 因为这个区域的手术治疗不能达到根治. 虽然原发肿瘤位于远端5a OS高于肿瘤原发部位在近端的患者, 其原因可能为肿瘤位于肢体远端更利于有效根治性切除, 但由于样本量较小, 两者无显著差异, 进一步的研究有待于增加样本量. 对长期生存率来说, 外科手术起着重要的作用. 没有根治性手术, 骨肉瘤的预后较差.

肿瘤组织对新辅助化疗的反应与生存率相关. 对新辅助化疗敏感的患者5a OS及5a EFS均高于对新辅助化疗不敏感的患者($P < 0.05$). Pakos等^[7]观察到肿瘤坏死显著影响临床预后. 但提高化疗强度虽然可以提高组织反应性但并不提高患者生存率.

年龄因素是否能作为一个预后因子目前还不十分清楚. Bielack等^[10]报道年轻患者有较好预后. 他们发现诊断时年龄对预后的重要影响. 年龄 > 40 岁的患者10a生存率为41.6%, 年龄 < 40 岁的患者EFS为60.2%. Harting等^[11]对1980年至2000年间438名所有年龄段的骨肉瘤患者采用单因素分析年龄 ≥ 40 岁表明有较差的预后, 然而采用多因素方法分析年龄不是一个显著性预后因子. Szendroi等^[12]研究发现年龄 > 30 岁不能耐受药物治疗以及配合性较差的原因成为对预后的非直接负性因素. Bacci等^[9]发现年龄 ≤ 14 的患者较年纪较

大的患者有更差的预后。相反,本研究显示年龄小于 14 岁的预后显著好于年龄 > 14 岁的患者。Pakos 等采用多因素方法对 2 680 名骨肉瘤患者进行分析发现,年老患者生存率更低(每 10 a 相对危险度增加 7%)。

总之,笔者的数据表明多数患者可通过强化化疗和外科手术取得较好治疗效果。保肢手术不显著增加不良预后,但却能提供较好的生存质量。伴有远处转移和局部复发的患者预后较差。无转移病例、肢体末端肿瘤和年龄 ≤ 14 岁的患者预后较好。

因此对疑诊或确诊骨肉瘤的患者进行多学科综合评估。成功的治疗包括正确的诊断、恰当的术前准备、新辅助化疗、尽量保留肢体功能的手术。治疗后的患者必须进行密切跟踪、随访以防疾病复发和化疗晚期并发症。

[参考文献]

- [1] MESSERSCHMITT P J, GARCIA R M, ABDUL-KARIM F W, et al. Osteosarcoma [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2009, 17: 515 - 527.
- [2] BIELACK S, JURGENS H, JUNDT G, et al. Osteosarcoma: The cross experience [J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 289 - 308.
- [3] LI N, YANG R, ZHANG W, et al. Genetically transforming human mesenchymal stem cells to sarcomas: changes in cellular phenotype and multilineage differentiation potential [J]. *Cancer*, 2009, 115: 4 795 - 4 806.
- [4] ROZEMAN L B, CLETON-JANSEN A M, HOGENDOO - RN P C. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours [J]. *Int Orthop*, 2006, 30: 437 - 444.
- [5] FERRARI S, PALMERINI E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19: 341 - 346.
- [6] JAFFE N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience [J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 239 - 262.
- [7] PAKOS E E, NEARCHOU A D, GRIMER R J, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 2 367 - 2 375.
- [8] HEGYI M, SEMSEI A F, JAKAB Z, et al. Good prognosis of localized osteosarcoma in young patients treated with limb-salvage surgery and chemotherapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57: 415 - 422.
- [9] BACCI G, LONGHI A, VERSARI M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution [J]. *Cancer*, 2006, 106: 1 154 - 1 161.
- [10] BIELACK S, KEMPF-BIELACK B, SCHWENZER D, et al. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. results from the cooperative osteosarcoma study group cross of 925 patients [J]. *Klin Padiatr*, 1999, 211: 260 - 270.
- [11] HARTING M T, LALLY K P, ANDRASSY R J, et al. Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136: 561 - 570.
- [12] SZENDROI M, PAPA Z, KOOS R, et al. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: The Hungarian experience [J]. *J Surg Oncol*, 2000, 73: 87 - 94.

(2011 - 12 - 17 收稿)

(上接第 91 页)

- tal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. arteriosclerosis thrombosis [J]. *Vascular Biology*, 2003, 23(8): 1 309 - 1 311.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 300 - 302.
- [3] 曹采方. 临床牙周病学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 57 - 172.
- [4] SIQUEIRA J F J R, ROCAS I N, ALVES F R, et al. Selected endodontic pathogens in the apical third of infected root canals: a molecular investigation [J]. *Journal of endodontics*, 2004, 30(9): 638 - 643.
- [5] 张梅. 伴有冠心病的牙周炎患者龈下菌斑中牙周炎相关致病菌的检测 [D]. 山东: 山东大学, 2009.
- [6] 刘华, 钟良军, 李生彪, 等. 牙周致病菌在冠心病患者龈下菌斑中的分布 [J]. *口腔医学研究*, 2008, 24(2): 141 - 144.
- [7] INGAR OLSEN. Update on bacteraemia related to dental procedures [J]. *Transfusion and Apheresis Science*, 2008, 39: 173 - 178.
- [8] LI XIAOJING, KRISTIN M, LEIF TRONSTAD, et al. Systemic diseases caused by oral infection [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000, 13(4): 547 - 558.

(2011 - 12 - 03 收稿)