

· 论 著 ·

T 系列改进方案结合免疫疗法治疗骨肉瘤中远期疗效观察

黄智勇, 王 全, 蒋 曦, 张长明, 陈 飏

(重庆市肿瘤医院骨瘤科 400030)

摘要:目的 探讨运用 T 系列改进方案结合免疫疗法治疗骨肉瘤的临床疗效。方法 选择 1993 年 1 月至 2009 年 2 月运用 T 系列改进方案结合免疫疗法治疗的骨肉瘤患者 64 例, 其中截肢及关节离断 21 例, 保肢 43 例。所有病例术前、术后所取标本均做多病理切片的坏死率评估及肿瘤细胞药敏试验。结果 随访 2~15 年, 64 例中无瘤生存超过 5 年 43 例(保肢组 36 例, 截肢组 7 例), 占 67.2%; 无瘤生存超过 3 年 59 例(保肢组 40 例, 截肢组 19 例), 占 92.2%。结论 T 系列改进方案结合免疫疗法是治疗骨肉瘤的理想方法之一。

关键词: T 系列改进方案; 免疫疗法; 骨肉瘤; 临床疗效

中图分类号: R738.1; R730.51

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)11-1350-03

The clinical curative effect of the application of the upgraded T-series plan
and the immunization therapy for treating the osteosarcoma

HUANG Zhi-yong, WANG Quan, JIANG Xi, et al.

(Department of Osteoma, Chongqing Tumor Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To approach clinical curative effect of the application of the upgraded T-series plan and the immunization therapy for treating the osteosarcoma. **Methods** The study analyzed retrospectively 64 patients of osteosarcoma with the treatment of upgraded T-series plan and the immunization therapy from January 1993 to February 2009 including 21 cases with amputation or arthral mutilation and 43 cases with conservation of limbs. **Results** Followed up for 2—15 years, 43 cases were survival for more than 5 years without tumors in the whole 64 cases(36 cases with conservation of limbs, 7 cases with amputation or arthral mutilation), as well as, 59 cases were survival for more than 3 years without tumors(40 cases with conservation of limbs, 19 cases with amputation or arthral mutilation). The percentage of the survival without tumors was were 67.2% and 92.2%, respectively. **Conclusion** The upgraded T-series plan with the immunization therapy is the one of effective methods for treating the osteosarcoma.

Key words: upgraded T-series plan; immunization therapy; osteosarcoma; clinical curative effect

骨肉瘤是青少年常见的恶性肿瘤之一, 在原发性恶性肿瘤中发病率最高, 以往病死率极高。1970 年以前, 主要依靠单纯手术治疗, 效果差, 预后不良, 5 年生存率仅为 10%~15% 左右^[1]。T 系列方案可以针对骨肉瘤微小病灶进行大剂量化疗, 为广大骨肉瘤患者带来了福音。在此基础上, 1982 年 Rosen 等^[2]又提出新辅助化疗的概念, 使患者的 5 年生存率大大提高。到目前为止, 骨肉瘤的 5 年生存率可达 60%~80%。本院自 1993 年以来采用 T 系列改进方案结合免疫疗法治疗骨肉瘤患者 64 例, 取得良好效果。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择本院 1993 年 1 月至 2009 年 2 月经过 T 系列改进方案结合免疫疗法治疗的骨肉瘤患者 64 例, 其中男 42 例, 女 22 例, 年龄 9~36 岁, 平均 19.3 岁。股骨下端 36 例, 胫骨上端 13 例, 腓骨上端 8 例, 股骨上端 4 例, 肱骨上端 3 例。成骨细胞型 46 例, 成软骨细胞型 10 例, 成纤维细胞型 7 例, 硬化型 1 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方案 入院后经常规实验室和影像学检查、穿刺病理学检查或切开活检确诊为骨肉瘤后, 结合临床和辅助检查结果进行外科评估。满足以下条件者行保肢手术: (1) 颈胸部 X 线平片或 CT 检查和 ECT 检查排除远处转移; (2) 参照 En-

neking 等^[3]分期 II a 期以内, 主要血管、神经未受累及; (3) 全身情况及局部软组织条件允许; (4) 患者有强烈的保肢愿望, 且经济上能承受相关费用。否则, 进行截肢或关节离断手术。本组 64 例中保肢 43 例(25 例瘤段切除灭活再植, 10 例瘤段切除定制人工假体植换, 6 例腓骨肿瘤仅行瘤段切除, 2 例同种异体骨半关节移植术), 截肢及关节离断手术 21 例。

1.2.2 化疗方案 上述所有病例均按照 T 系列方案结合免疫疗法进行术前治疗和术后治疗。具体方案如下: 长春新碱(VCR) 1.5 mg/m², 静滴, 1 次/日, 第 1 日; 大型量的甲氨蝶呤(HD-MTX) 200 mg/kg, 静滴, 1 次/日, 第 1、2 日; CF 9 mg 口服或亚叶酸钙 25 mg 静注, 于应用 MTX 2 h 后给予, 每 6 小时 1 次, 共 12 次; 异环磷酰胺(IFO) 1.5~1.8 g/m², 静滴, 1 次/日, 第 14 日; 阿霉素(ADM) 或表阿霉素 45 mg/m², 静滴, 1 次/日, 第 28 日; 4 周为 1 周期。化疗 3~5 周期。术前 1 周期, 第 42 天手术。术后 2 周根据患者全身情况、经济条件、肿瘤细胞培养药敏试验结果及肿瘤坏死率(tumor cell necrosis rate, TC-NR)等情况, 调整化疗方案, 可更换或加用顺铂(DDP) 120 mg/m² 或 BLM 12~15 mg/m² 静滴。

1.2.3 免疫疗法 (1) 在上述化疗进行过程中同时加用胸腺五肽 2~10 mg 静滴, 1 次/日或中等剂量白细胞介素-2(IL-2) 及干扰素(IFN) 配合治疗。(2) 对于 18 岁以上患者采用生物

学免疫治疗。方法:于化疗间歇期,抽取自体外周血分离出树突状细胞(DC)和 CIK 细胞,加以培养和培育,然后分次回输。配合手术及化疗以达到杀死和消灭肿瘤微小病灶和复发灶的目的。

1.3 不良反应分级评估 参照 WHO 制定的《常见毒副反应分级标准》进行评估^[4],不良反应主要为造血功能损害、消化道反应,且有 I、II 级肾功能损害。全组无 IV 级不良反应,见表 1。

表 1 不良反应分级评估[n(%)]

不良反应	n	分级				
		0	1	2	3	4
消化道反应	64	0	24(37.5)	21(32.8)	19(29.7)	0
造血系统损害	64	0	36(56.3)	20(31.3)	8(12.4)	0
肾功能损害	64	10(15.6)	42(65.6)	12(18.8)	0	0
肝功能损害	64	36(56.3)	20(31.3)	8(12.4)	0	0
脱发	64	0	15(23.4)	34(53.1)	15(22.5)	0
过敏反应	64	36(56.3)	26(41.6)	2(3.1)	0	0

1.4 肿瘤细胞药敏试验、TCNR 评估与随访

1.4.1 肿瘤细胞药敏试验 无论截肢或保肢手术患者,在手术中切除的肿瘤标本由实验室专业人员立即取材,进行肿瘤细胞培养,然后进行相关肿瘤药物敏感试验,用以指导术后化疗用药,制定化疗方案。

1.4.2 TCNR 的评估方法^[5] 所有术前及术后标本经全面大体检查后,从 10 处取材,8 处取自周边,2 处取自中央(瘤段灭活待取材后进行)。每个标本随机切取 2 张病理切片,每张切片随机抽看 5 个视野,共 100 个视野,计数存活肿瘤细胞。如在计数中发现某视野未见存活肿瘤细胞,则检查整张病理切片,寻找存活肿瘤细胞,选择计数视野。各视野存活肿瘤细胞数平均值为 N。选取化疗前活检标本较有代表性的病理切片,随机抽看 5 个视野,计数肿瘤细胞,取其平均值 M 作为基数。以 M 和 N 值计算坏死率,TCNR=(1-N/M)100%。

1.4.3 随访 本组患者在术后 1 年内,每月复查 1 次胸片和患肢局部的正、侧位 X 线片。术后 1~2 年,每 2 个月进行 1 次 X 线检查。术后 2~3 年,每 3 个月进行 1 次 X 线检查。术后 3 年以后,每 6 个月进行 1 次常规检查。在随访期间对怀疑有复发或转移的患者进行骨扫描和(或)CT 扫描等检查。

2 结 果

2.1 TCNR 64 例手术切除标本中,TCNR 为 85.9%~98.1%,平均为 93.8%。其中 57 例(89.1%)TCNR>90%,为反应良好,其余 7 例反应差。

2.2 随访结果

2.2.1 64 例随访 2~15 年,平均随访 8 年 3 个月。截肢组 21 例中局部复发 0 例,术后 1~3 年死于肺部转移 2 例(2 例均为 TCNR<90%),术后 3~5 年死于肺部转移 12 例(其中 1 例 TCNR<90%),无瘤生存超过 3 年共 19 例(占截肢组的 90.5%),无瘤生存超过 5 年共 7 例(占截肢组的 33.3%)。保肢组 43 例中术后 3 个月局部复发 1 例(TCNR<90%);术后 1~3 年局部复发 1 例、肺部转移 1 例(2 例均为 TCNR<90%);

术后 3~5 年局部复发 2 例(其中 1 例 TCNR<90%),转移 2 例。在局部复发的 4 例中,股骨下端 2 例,胫骨上端 2 例。43 例中 3 年无瘤生存 40 例(占保肢组的 93.0%);无瘤生存超过 5 年共 36 例(其中 6 例超过 10 年,2 例超过 15 年),占保肢组的 83.7%。

2.2.2 64 例中无瘤生存超过 5 年 43 例(保肢组 36 例,截肢组 7 例),占 67.2%;无瘤生存超过 3 年 59 例(保肢组 40 例,截肢组 19 例),占 92.2%。

2.2.3 截肢组复发率为 0%,保肢组为 9.3%,截肢组复发率明显低于保肢组(P<0.05)。3 年无瘤截肢组生存率为 90.5%,保肢组为 93.0%(P>0.05)。截肢组 5 年无瘤生存率为 33.3%,保肢组为 83.7%,截肢组 5 年无瘤生存率明显低于保肢组(P<0.05)。

3 讨 论

骨肉瘤的化疗疗效得到肯定始于 20 世纪 70 年代,自从 1974~1982 年 Rosen 提出 T 系列化疗方案及新辅助化疗的概念治疗骨肉瘤以来,使骨肉瘤的保肢手术取代了常规截肢术,并使患者的 5 年生存率大大提高。目前临床治疗骨肉瘤的化疗药物仍以 VCR、ADM、DDP 和 HD-MTX 为主,还有不良反应比较小的 IFO,其效果优于环磷酰胺并已取代后者。对术前化疗是否可以改善患者的长期预后尚无统一的认识,但可以肯定术前化疗可以增加手术的保肢率^[6]。术前新辅助化疗的意义:(1)较早进行化疗可对微小的转移灶起杀灭作用,避免因手术时间的耽搁和机体的抵抗力降低而促进转移灶的生长;(2)杀灭原发灶有利于保肢手术的进行;(3)评估术前化疗的效果,调整术后化疗的方案;(4)根据术前化疗的效果,判断预后。虽然化疗在骨肉瘤的治疗中具有举足轻重的作用,但骨肉瘤化疗的总体有效率仍徘徊在 60%左右。制约其疗效的主要因素:(1)高剂量强度所导致的严重的毒副作用,由于化疗药物个体差异较大,有效剂量与中毒剂量十分接近,因此相同剂量对于不同个体可能发生严重造血系统损害;(2)肿瘤细胞原发或继发耐药问题,也是化疗失败的主要原因。因此有人就骨肉瘤的原发耐药问题质疑新辅助化疗。有研究指出,多药耐药(MDR)是骨肉瘤化疗失败的主要原因^[7]。

为了解决这些问题,目前大多数学者提出在化疗基础上结合生物学免疫治疗。针对肿瘤的免疫治疗主要包括两方面:(1)增强免疫系统对肿瘤的识别能力;(2)增强机体免疫系统的机能。骨肉瘤的免疫治疗包括非特异性免疫治疗、特异性免疫治疗、过继免疫治疗和导向治疗等。对于骨肉瘤来讲,目前 IL-2 已用于骨肉瘤术后化疗,可以诱导自然杀伤细胞和淋巴激活杀伤细胞的产生。对骨肉瘤及其肺转移的基因治疗,研究较多的有细胞因子和 B7 分子系列。Nardin 等^[8]通过 III 期临床试验证明,静脉注射脂质体包裹胞壁三肽磷脂酰氨基乙醇可以激活单核细胞和巨噬细胞的杀肿瘤活性,且激活的巨噬细胞释放的细胞因子和趋化因子可进一步激活其他的免疫细胞,显著提高骨肉瘤患者的总生存率和无瘤生存率。随着分子免疫学的发展及对肿瘤免疫认识的深入,人们认识到肿瘤细胞的免疫原性低,不能给机体免疫系统提供足够的免疫信号,如果把免疫原相关分子导入肿瘤细胞并使其表达,增强肿瘤细胞的免疫原性,就可对机体免疫系统产生较强的免疫刺激,激活体内 CTL

细胞产生特异性抗肿瘤作用,从而达到肿瘤基因治疗的目的。

本院根据骨肉瘤的生物学特性及对抗肿瘤药物的敏感性,在 T 系列化疗方案及新辅助化疗的概念的基础上制定上述化疗方案并结合生物学免疫治疗,不仅在化疗前后进行肿瘤细胞药敏试验,而且对 TCNR 进行评估。这样不仅大大降低了抗肿瘤药物的耐药性,而且提高了整个化疗方案的疗效。肿瘤细胞药敏试验和 TCNR 是目前判断化疗疗效及预后最可靠指标。TCNR 分为反应好与反应差两级,TCNR>90%为反应好;TCNR<90%为反应差。Picci 等^[9]报道术前有效的化疗能使原发灶的大多数肿瘤细胞坏死,肿瘤灶周围常致术后局部复发的肿瘤卫星结节消失,同时有效的术前化疗能使肿瘤周围形成一层连续的纤维包膜,有利于肿瘤的切除和降低复发率,并认为 TCNR 对肿瘤局部控制的作用比手术切除边缘更重要。本组 TCNR>90%者 57 例(89.1%),不仅为保肢手术的实施创造了有利条件[保肢组 5 年无瘤生存率(83.7%)明显优于截肢组(33.3%)],而且由于本方案所有化疗药物及免疫治疗药物均采用静脉输入,因而同时兼顾全身化疗,消灭微小的亚临床转移灶,使 64 例中 5 年无瘤生存率达到 67.2%。在发现更为有效的化疗药物或是能克服现行用药耐药性之前,本化疗方案在目前的疗效令人欣慰。

在化疗过程中,为了保障化疗的剂量强度,在按化疗日程表准时、规律给药的同时,并为本方案化疗药物制定了剂量标准、化疗药物疗效及毒副作用观察表。化疗的毒副作用常导致化疗延迟和减量,降低了疗效,增加了患者的痛苦。由于正常细胞与肿瘤细胞缺少根本性的代谢差异,因此,所有的化疗药物都不能完全避免对正常细胞的损害,尤其是代谢快的细胞,如骨髓造血细胞、消化道上皮细胞等。化疗所致的骨髓抑制是大多数化疗药物共有的毒性反应,传统治疗以少量多次输血为主,普通的生血药物收效甚微^[10]。近年来发现集落刺激因子(G-CSF、GM-CSF、M-CSF)、造血干细胞移植、自体骨髓移植对化疗引起的骨髓抑制有较好疗效。对于化疗所致的恶心、呕吐等胃肠道反应,目前多主张化疗药物使用前 1 h 预防性使用 5-羟色胺受体阻滞剂(如枢复宁、格拉司琼等),与地塞米松(小剂量)合用疗效更佳。DDP 与 HD-MTX 可以引起肾脏毒性,应用上述药物应注意监测 BUN、Cr、UA、 β -微球蛋白等的变化,并采取水化、利尿、碳酸氢钠碱化尿液等措施。IFO 可在体内代谢生成丙烯醛,引起出血性膀胱炎及肾损害。IFO 与美司那(Mesna)联用,后者在体内形成游离硫醇与丙烯醛结合,可防止发生出血性膀胱炎。对 ADM 等引起急性心脏毒性与慢性心肌损害应注意控制药物的累积剂量(总剂量最好不要超过 550 mg/m²),延长滴注时间,并定期监测心电图,如有变化,应立即停药。而对于免疫治疗过程中所产生的过敏反应等不良反应,

可用中、小剂量地塞米松等加以控制。

总之,实践证明,T 系列改进方案结合免疫疗法治疗骨肉瘤是行之有效的方案之一,随着现代医学的飞速发展,各种综合治疗手段的不断进步,尤其是基因治疗和分子靶向治疗的临床应用进展,为治疗骨肉瘤开辟了新的道路,为骨肉瘤治疗疗效的突破带来了新的希望。相信分子遗传学的发展及多学科的交叉整合会使骨肉瘤的治疗取得不断进步。

参考文献:

- [1] 李振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 308.
- [2] Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma; selection of post operative adjuvant chemotherapy based on the response of primary tumor to preoperative chemotherapy[J]. Cancer, 1982, 6: 1221.
- [3] Enneking WE, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the function evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system[J]. Clin Orthop Relat Res, 1993, 286: 241.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 427.
- [5] 夏贤良, 杨迪生, 范顺武, 等. 下肢骨肉瘤高温隔离灌注化疗初步报告[J]. 中华骨科杂志, 1994, 14(11): 645.
- [6] 成德亮, 刘国辉. 骨肉瘤治疗的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(15): 1158.
- [7] Calatuzzolo E, Ferracini R, Morello E, et al. Reversal of multidrug resistance using valspodar (PSC833) and doxorubicin in osteosarcoma[J]. Oncol Rep, 2004, 5: 1023.
- [8] Nardin A, Lefebvre ML, Labroquere K, et al. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyle than oLamin: targeting and activating macro-phages for adjuvant treatment of osteosarcoma[J]. Curt Cancer Drug Tarrets, 2006, 2: 123.
- [9] Picci P, Sangio L, Rougraf BT, et al. Relationship of chemotherapy induced necrosis and margin to local recurrence in osteosarcoma[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(12): 2699.
- [10] Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery[J]. J Urol, 2004, 171(2 Pt 1): 646.

(收稿日期: 2009-10-13 修回日期: 2010-02-07)

《重庆医学》关于论文字数规定

论著、临床研究、调查报告与研究、综述栏目的论文正文字数以 4000~5000 字为宜,版面控制在 2~2.5 页左右(7000 版面字)。经验交流、医学教育、医疗管理 3000~4000 字内,版面控制在 1.5 页左右,其他栏目 2500~3000 字内,版面控制在 1 页左右。