

93. 2014 年骨肿瘤 NCCN 指南更新与解读

牛晓辉

北京积水潭医院骨肿瘤科

美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 是一个非盈利性组织, 到 2014 年 4 月份, 增加到 25 个癌症中心。从 1995 年开始, NCCN 开始制定肿瘤临床指南, 10 多年来, 通过反复更新, 年会、继续教育及杂志等方式的推广, NCCN 临床诊治指南以其严谨权威的结论和及时更新的共识, 已然成为各国肿瘤临床诊治的重要标准或参考。

新的 2014 年版骨肿瘤 NCCN 指南, 对骨肉瘤、尤文肉瘤、软骨肉瘤都有更新, 另外还增加了骨巨细胞瘤、脊索瘤的诊疗指南。本文拟总结这些更新要点并作解读。

一、有关骨肉瘤的更新内容

大约 10%~20% 的患者在诊断时即为转移性骨肉瘤^[1]。尽管化疗显著改善了非转移性高恶骨肉瘤的预后, 但诊断时即发生转移的骨肉瘤的预后仍然比较低^[1,2]。其独立预后因素包括转移灶的数量和所有临床可发现病灶的完整切除^[3]。单肺转移和结节数量比较少的患者在化疗之后预后较好^[4,5]。据文献报道, 只有 1 个或 2 个转移灶的患者的 2 年无病生存率为 78%, 而 3 个或者更多转移灶患者的 2 年无病生存率仅为 28%^[5]。在对转移性骨肉瘤进行的协作组临床研究中, 发现化疗和对原发部位进行手术治疗后, 如果能对转移灶进行切除, 其长期生存率要显著高于那些转移灶不能切除的病例, 分别为 48% 和 5%^[6]。对肢体骨肉瘤诊断时即发生肺转移的病例, 大剂量化疗结合对原发和转移性骨肉瘤同时进行手术切除的综合治疗, 可以使预后得到明显改善^[7]。因此, 新版指南中建议: 对于转移灶 (肺、内脏或骨) 可切除的病例, 推荐先行术前化疗, 然后进行原发肿瘤的广泛切除, 对转移灶的治疗方式包括化疗和手术切除; 对于转移灶不可切除的病例, 推荐先进行化疗+/-对原发灶的放疗, 然后对于原发灶再进行评估, 选取恰当的方式进行局部控制。

大约 30% 的无远处转移患者 (Ⅱ期) 和 80% 的有远处转移患者 (Ⅲ期) 最终会发生疾病的进展 (relapse)。这些患者的预后影响因素包括: 转移灶是否为单发、进展距诊断的时间、初次进展时病灶能否被完整切除。不能接受手术, 反复发生进展通常预后不好^[8,9]。对于诊断时未发生肺转移的病例, 发生肺转移的时间间隔越长, 通常预后越好。

新版指南强调: 对于进展的或难治性的骨肉瘤, 还没有理想的最佳治疗方案。但如果发生进展, 患者应该接受二线治疗。对于接受二线治疗仍然进展的病例, 应该考虑手术, 姑息性放疗或者给予最佳的支持治疗。强烈建议经过标准治疗进展的患者加入临床试验。

基于索拉非尼的二线治疗结果, 新版指南将其列为新的可供选择的二线治疗药物。因此新版指南推荐的二线治疗药物包括: 多烯紫杉醇、吉西他滨、环磷酰胺、依托泊苷、拓扑替康、异环磷酰胺、卡铂、¹⁵³Sm-EDTMP、索拉非尼。

在该版指南中, 根据 2013 年 WHO 最新骨肿瘤分类, 将骨的恶性纤维组织细胞瘤改名为骨的未分化多形性肉瘤。同时提出: 对于非骨肉瘤的骨高度恶性肿瘤, 如骨的未分化多形性肉瘤, 可以采用

与骨肉瘤同样的治疗方法进行治疗。

二、新增了骨巨细胞瘤的诊治建议

骨巨细胞瘤是一种良性肿瘤，占原发骨肿瘤的 3%~5%，而在中国，约占所有原发骨肿瘤的 13.7%^[10]。活检对于确诊是必不可少的。

对于可切除的病例，最主要的治疗方式是囊内刮除，可根据需要选择是否辅助其他治疗。在一些临床研究中^[11,12]，系列的动脉栓塞治疗效果显著，特别是对那些皮质破坏比较严重、关节受累或者骶骨的巨大骨巨细胞瘤。最近，地诺单抗（denosumab，人源化的抗 RANK 配体单克隆抗体）治疗骨巨细胞瘤的Ⅱ期临床研究显示^[13,14]，对于不能切除或者复发的骨巨细胞瘤可以获得非常好的肿瘤反应，即消灭 90% 以上的巨细胞，或者超过 25 周影像学表现没有进展，总的好反应率为 86%（30/35）。

所以，NCCN 指南指出：对于可切除的病例首选切除；但对于不可切除的中轴骨病变，或者虽然可切除、但切除后会发发生不可接受的病残率的病例，推荐进行非手术治疗，可供选择的非手术治疗方法包括：系列栓塞，地诺单抗，干扰素或聚乙二醇干扰素。因为放疗有增加恶变的风险，所以只用在那些不能应用栓塞、地诺单抗和干扰素治疗的病例。

对于非手术治疗后能够获得稳定或改善的病例，下一步选择可以是继续观察；如果仍然没有治愈、但已转变为可以切除的，应选择囊内切除，但如果仍然不能切除，应继续给予地诺单抗治疗。如果疾病进展，可反复使用推荐的几种非手术治疗方法。对于已经发生转移的病例，对于原发病灶的处理与没有转移的病例相同。对于可切除的转移病灶，应选择囊内切除；对于不可切除的转移病灶，地诺单抗、干扰素或聚乙二醇干扰素、放疗或观察都可以作为选择。

三、新增了脊索瘤的诊治建议

脊索瘤来源于脊索的胚胎残余组织，主要见于老年人，发生主要在中轴骨部位，骶骨大约为 50%~60%，颅底约为 25%~35%，脊柱大约为 15%。其病理类型可分为：经典型，软骨样型和去分化型。

对脊索瘤进行充分外科边界的广泛切除是最佳的治疗方案。放疗可以与手术结合来提高局部控制率。除了去分化脊索瘤中的去分化区域，脊索瘤对化疗并不敏感。

NCCN 建议：对于可切除的经典型或软骨样型脊索瘤，肿瘤部位不同，治疗方法也不同，如果在骶骨和可活动脊椎，应进行广泛切除，如果在颅底，进行囊内切除（采用 MRI 来评价切除的充分性），术后可根据情况选择放疗。对于体积较大的间室外肿瘤或者外科边界为阳性的患者可考虑行放疗。对于肉眼切缘为阳性的病例或者囊内切除的病例，术后给予放疗可改善局部控制，并提高无病生存率。不管部位在哪，对于不能切除的脊索瘤，放疗都是主要的治疗方法。对于去分化脊索瘤，可参考 NCCN 软组织肉瘤进行处理。

脊索瘤的重要特征是高复发率。NCCN 推荐：对进展的脊索瘤进行手术治疗，可辅助放疗或药物治疗。对于药物治疗，NCCN 推荐的药物包括：伊马替尼、顺铂、雷帕霉素、埃罗替尼、西妥昔单抗和舒尼替尼。对于复发的 EGFR 阳性的脊索瘤患者，将拉帕替尼也列为一种可选择的药物。2013 年时曾将西妥昔单抗作为推荐药物，但 2014 年又将其删除。

四、其他更新内容

对于复发后的软骨肉瘤，不管是低恶还是高恶，再次手术如果切缘阳性，原来建议是考虑放疗，现在增加一种选择为“考虑再次切除以获得阴性的切缘”。对于发生全身转移的高恶经典型软骨肉瘤，现在将“临床试验”列为首选的治疗方法，并把环磷酰胺和西罗莫司加入推荐治疗药物。

尤文肉瘤原来的检查中有“考虑骨髓活检或脊柱和骨盆的 MRI 筛查”，现去掉“考虑”，应认为是必须做的检查。在对尤文肉瘤进行局部治疗之前，建议至少进行 12 周的全身药物治疗，对于有转

移的患者，可根据药物治疗反应考虑延长治疗时间。对于尤文肉瘤的二线治疗，2013 年版推荐伊立替康和替莫唑胺联合应用，在 2014 版中修改为伊立替康可与替莫唑胺联合，也可以单用。由于 90% 的尤文肉瘤家族会发生 4 个细胞遗传学移位中 1 个移位，现在强烈建议尤文肉瘤家族患者进行细胞遗传学和/或分子学研究（可能需要再次活检）。另外，建议 12 岁以上的骨肉瘤和尤文肉瘤家族患者进行生育咨询。

五、小结

2014 年 NCCN 骨肿瘤指南就普遍关注的骨肉瘤诊治，软骨肉瘤、尤文肉瘤等进行了重要更新。为了更好地结合我国国情，方便我国骨肿瘤工作者，CSCO 骨肉瘤专家委员会（现改为 CSCO 肉瘤专家委员会）首次推出了中国自己的《经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识》，并在临床肿瘤学杂志公开发表，值得国内临床医生了解和应用。

参 考 文 献

1. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol*. March 1993; 11 (3): 449-453.
2. Bacci G, Briccoli A, Mercuri M, et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother*. February 1998; 10 (1): 69-76.
3. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. May 5 2003; 21 (10): 2011-2018.
4. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer*. January 1 2006; 106 (2): 403-412.
5. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep*. 2000; 7 (2): 339-346.
6. Winkler K, Torggler S, Beron G, et al. [Results of treatment in primary disseminated osteosarcoma. Analysis of the follow-up of patients in the cooperative osteosarcoma studies COSS-80 and COSS-82]. *Onkologie*. April 1989; 12 (2): 92-96.
7. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer*. January 1 1997; 79 (2): 245-254.
8. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. February 2 2003; 21 (4): 710-715.
9. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, Raquin M, Valteau-Couanet D, Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*. December 1994; 12 (12): 2614-2620.
10. Niu X, Zhang Q, Hao L, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 chinese patients from one institution. *J Bone Joint Surg Am*. March 3 2012; 94 (5): 461-467.
11. Lin PP, Guzel VB, Moura MF, et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization. *Cancer*. September 9 2002; 95 (6): 1317-1325.
12. Hosalkar HS, Jones KJ, King JJ, Lackman RD. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors: mid-to long-term results. *Spine (Phila Pa 1976)*. May 5 2007; 32 (10): 1107-1115.
13. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res*. August 8 2012; 18 (16): 4415-4424.
14. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. March 2010; 11 (3): 275-280.