

## 2017 版 NCCN 骨肿瘤临床指南出炉

骨肉瘤“考虑更换化疗方案”证据降级,新增“继续术前化疗方案”

▲ 北京积水潭医院医院骨肿瘤科 牛晓辉

骨肿瘤特点为发病率低、发病年龄轻、预后不佳。近十年来,骨肿瘤的治疗进展并不显著,其中很重要的原因是其发病率低,治疗规范化程度也低,即使在发达国家,误诊误治也不在少数。

近日,美国国立综合癌症网络(NCCN)颁布了2017版《骨肿瘤临床实践指南》,在2015版和2016版指南基础上加以补充和修订。主要更新内容包括:骨肉瘤、软组织肉瘤、尤因肉瘤、骨巨细胞瘤和脊索瘤的外科治疗,恶性骨肿瘤的药物化疗等,整体涵盖了最常见的原发恶性骨肿瘤。



牛晓辉 教授

## 骨肉瘤

## 诊断治疗:“考虑更换化疗方案”证据降级

旧版指南指出,检查手段包括病史采集、体格检查、原发肿瘤的X线和MRI(CT可选做)、肺部影像学检查、PET和(或)骨扫描。新指南中,增加了对疑似骨肉瘤转移灶和复发性或转移性骨肉瘤的影像学评价内容,包括原发肿瘤

部位的X线、CT或MRI,胸部CT、PET或骨扫描。

对于原发高级别骨肉瘤的治疗,如果切缘为阳性,且化疗反应差,术后可行进一步的手术切除,并根据情况决定是否放疗,并更换化疗方案。其中“考虑更换化

疗方案”一项在2015版指南中为2A类证据,但在2016版指南中,其证据级别降低为2B类。此外,对于切缘为阴性但化疗反应差的患者,2017版指南除了“考虑更换化疗方案”外,还增加了“继续术前化疗方案”的选择。

## 放射性新药或为转移性骨肉瘤二线治疗

对于术后复发的骨肉瘤,指南推荐行化疗和(或)手术治疗,若治疗后再次复发或肿瘤进展,在2015版指南中,下一步的推荐治疗方案依次为:手术治疗、临床试验、<sup>153</sup>钐-乙二胺四亚甲基磷酸、姑息性放疗和支持治疗,在2016和新指南中增加了推荐使用<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>治疗。

<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>是发射α粒子的放射性药物,具有亲骨性,临床前研究结果提示该药物在骨肉瘤的治疗中有效,用于治疗转移性和复发性骨肉瘤尚处于早期研究阶段。与发射β粒子的放射性药物<sup>153</sup>Sm-EDTMP相比,具有骨髓毒性小和疗效好的优点。复发性骨肉瘤治疗难度大,研究进展缓慢,<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>成为近年来为数不多的

新型治疗方法,有良好的研究价值和临床应用前景。

复发性或转移性骨肉瘤的二线治疗方案中,2015版指南推荐异环磷酰胺+依托泊苷的治疗方案,在2016版和新指南更改为异环磷酰胺+依托泊苷或异环磷酰胺。Goorin等报道了一项包括43例新发转移骨肉瘤的II~III期临床试验,结果显示应用高剂量异环磷酰胺+依托泊苷,总体治疗反应率为(59±8)%,但也伴随很大的药物毒性反应。

骨肉瘤二线治疗方案中还增加了索拉非尼+依维莫司方案。Grignani等报道了一项纳入38例患者的II期临床试验。结果显示,应用索拉非尼联合依维莫司治疗不可切除或复发性高级别骨肉瘤

是有效的,但66%的患者因为药物毒性而降低剂量和(或)接受干预治疗。



## 骨巨细胞瘤

## 活检对于确诊必不可少

指南推荐的诊断检查包括病史采集、体格检查和影像学检查(X线、CT和MRI)。胸部X线和CT检查对于发现肺部转移灶至关重要,对于某些特殊的病例,可行骨扫描,活检对于确诊必不可少。

对于可切除的病例首选手术治疗(囊内刮除),并根据需要选择其他辅助治疗;对于

不可切除的中轴骨病变,或者虽然可切除,但切除后会导致病残的病例,推荐行非手术治疗,包括栓塞、地诺单抗和干扰素。因放疗有增加恶变的风险,因此只用在不能进行非手术治疗的病例。

对于非手术治疗后病情有改善的患者,可以继续观察;如果仍然没有治愈,但已转变为可切除的,应选择囊内刮除;

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,可采用非手术治疗方法序贯进行。

对于已发生转移的病例,对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选择囊内刮除;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、放疗或观察都可作为选择。

## 脊索瘤

## 手术切除是最佳的治疗方案

指南推荐的检查方案包括病史采集,体格检查,原发肿瘤的影像学检查(X线、CT和MRI),对脊柱进行MRI筛查,胸部、腹部和盆腔CT检查。对于某些特殊病例,可以考虑行PET或骨扫描。新指南在2016版的基础上,对影像学检查的项目进行了细化,要求行CT增强扫描和MRI,由行PET改为考虑做PET-CT。骶骨脊索瘤的活检建议在背侧进行,而非经直肠在腹侧进行。

手术切除是最佳的治疗方案。一项包括962例脊索瘤患者的研究结果显示,外科手术可以显著提高总体生存率。研究表明,广泛外科边界是患者无进展生存率和总体生存率的预后因素。Ruggieri等的研究结果显示,广泛切除的局部复发率为17%,囊内切除或边缘切除的复发率为81%。

放疗可以与手术治疗结合起来提高局部控制率。Wagner等的研究结果显示,术前短期放疗结合术后小区域大剂量放疗,5年无病生存率和局部控制率分别为54%和72%。Moojen等的研究结果显示,

囊内切除结合术后放疗的局部复发率为20%,而囊外切除不进行放疗的局部复发率为100%(平均复发时间为2年)。

对于可切除的经典型或软骨样型脊索瘤,因肿瘤部位不同,治疗方法也不同,如果在骶骨和脊椎,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切缘阳性的患者可考虑放疗。对于肉眼切缘为阳性的患者或囊内切除的病例,术后给予放疗可改善局部控制,提高无病生存率。对于不能切除的脊索瘤,放疗是主要的治疗方法。对于去分化脊索瘤,可参考NCCN《软组织肉瘤临床实践指南》进行治疗。

脊索瘤的重要特征是复发率高,40%的复发患者会发生远处转移,包括肺、骨、软组织、淋巴结、肝和皮肤。研究显示,对颅底和脊椎进展期的脊索瘤,接受不全切除的患者2年生存率为63%,而仅接受支持治疗的患者生存率为21%。指南建议对进展期的脊索瘤进行手术治疗,可辅助放疗或药物治疗。

## 其他

## 多学科协作成为主旋律

对于低级别和间室内软骨肉瘤,2015版指南的治疗方式包括囊内切除,同时选择不选择辅助治疗,新版指南提出,此种治疗方式仅用于肢体部位肿瘤,不能用于位于骨盆部位的软骨肉瘤。对于骨盆肿瘤,应行广泛切除,如不能切除则考虑放疗。不同部位的软骨肉瘤的生物学特点有显著差异,位于骨盆等中轴骨的软骨肉瘤,侵袭性较强,复发率高,因此,应采取更为积极的手术切除,获得安全的外科边界,降低局部复发率。

关于尤因肉瘤,既往指南采用“Ewing's Sarcoma Family of Tumors”的命名方式,在新指南中更名为“Ewing Sarcoma”。检查项目由2015版的“脊柱和骨盆的骨髓活

检或MRI扫描”改为2016版的“脊柱和骨盆的骨髓活检和(或)MRI扫描”,说明此两项检查可能同时需要,不能完全相互替代。另一项“细胞遗传学和(或)分子”检查,在2015版中为“强烈推荐”,而新指南去掉了“强烈推荐”,该项检查的重要性和推荐级别有所降低。对于尤因肉瘤的常规治疗方案,新指南并未作出更新。

多学科协作的内容变更为独立章节,并移动到了新指南的首页,可见NCCN对其重视程度的提高。多学科协作在骨肿瘤诊疗中的作用愈加重要,应引起骨肿瘤临床医师的重视。

在骨肿瘤的诊疗路径中,新指南将“疼痛的”骨病变更为“有症状的”骨病变更,其涵盖内容更为广泛和贴切。