

40~60 岁肢体骨肉瘤病人的临床治疗效果与策略

李泉^{1,2} 王臻³ 吴苏稼⁴ 张伟滨⁵ 张国川⁶ 胡永成⁷ 赵铭⁶ 姚阳⁸ 王文剑²
流小舟⁴ 余文熙⁸ 程杰³ 于莉莉⁹ 鲍其远⁵ 韩加² 于沂阳⁶ 于秀淳²

【摘要】 目的 分析 40~60 岁肢体骨肉瘤病人的临床治疗疗效, 总结预后相关因素并探讨治疗策略。方法 回顾性分析 2002 年 4 月至 2015 年 10 月国内 7 家骨肉瘤治疗中心收治的确诊为肢体骨肉瘤的 62 例病人的资料, 其中男 34 例, 女 28 例; 年龄范围限定在 40~60 岁, 平均年龄为 50.4 岁; 收集病人一般情况、发病部位、术前穿刺、化疗情况、手术方式、复发转移及生存情况等。以上述因素为变量指标, 应用 Kaplan-meier 法测算生存率, 研究这些因素与 3 年、5 年生存率之间的关系。结果 62 例肢体骨肉瘤病人中发病于膝关节周围者 50 例, 约占 80.6%。62 例病人均得到随访, 随访 12~115 个月, 平均随访时间为 43 个月; 3 年和 5 年总生存率为 80.6%、56.5%; 3 年和 5 年无瘤生存率为 41.9%、32.3%; 5 年总生存率: 术前化疗组与未化疗组分别为 51.5%、62.1%; 术后化疗组与未化疗组分别为 52.1%、71.4%; 术前术后均化疗组与均未化疗组为 51.6%、61.3%; 保肢手术组和截肢手术组分别为 57.1%、53.8%。术后无复发转移、单纯复发、肺转移、多发转移的病人 3 年生存率分别为 89.7%、78.6%、50.0%、73.3%。结论 40~60 岁肢体骨肉瘤病人, 膝关节周围发病率高于年轻病人, 且预后较差, 其预后与术前穿刺明确诊断、术后复发转移情况密切相关, 其临床治疗应当建立在充分切除肿瘤的基础之上, 严格遵照 Enneking 外科分期, 降低肿瘤的复发转移率, 以期改善预后。

【关键词】 骨肉瘤; 预后; 化疗

Clinical therapeutic effect and strategy of limb osteosarcoma patients aged 40 - 60 years. LI Quan^{1, 2}, WANG Zhen³, WU Su-jia⁴, ZHANG Wei-bin⁵, ZHANG Guo-chuan⁶, HU Yong-cheng⁷, ZHAO Ming⁶, YAO Yang⁸, WANG Wen-jian², LIU Xiao-zhou⁴, YU Wen-xi⁸, CHENG Jie³, YU Li-li⁹, BAO Qi-yuan⁵, HAN Jia², YU Yi-yang⁶, YU Xiu-chun². ¹College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; ²Department of Orthopaedics, the 960th Hospital of the PLA, Jinan 250031, China; ³Department of Orthopedic Oncology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; ⁴Department of Orthopaedics, the General Hospital of Eastern War Zone of the PLA, Nanjing 210002, China; ⁵Department of Orthopaedics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ⁶Department of Orthopedic Oncology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; ⁷Department of Orthopedic Oncology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; ⁸Oncology Department of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; ⁹Department of Information, the 960th Hospital of the PLA, Jinan 250031, China

Corresponding author: YU Xiu-chun, E-mail: 13969132190@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical efficacy of treatment of aged 40 - 60 patients with osteosarcoma, summarize the prognostic factors and discuss the treatment strategy. **Methods** A retrospective analysis was made on 62 patients aged 40 to 60 who were diagnosed as limb osteosarcoma in 7 osteosarcoma treatment centers in China from April 2002 to October 2015. There were 34 males and 28 females. The age range was limited to 40-60 years, with an average age of 50.4 years. The data about general information, site of onset, preoperative puncture, chemotherapy, surgical methods, recurrence, metastasis and survival, and corresponding follow-up of patients were collected. Using the above factors as variables, Kaplan-meier method was used to calculate the survival rate, and the relationship between these factors and the 3- and 5-year survival rate was studied. **Results** The lesions occurred around the knee joint in 50 cases among 62 patients,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.04.002

作者单位: 1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250014; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院骨病科, 济南 250031; 3. 空军军医大学西京医院骨肿瘤科, 西安 710032; 4. 中国人民解放军东部战区总医院骨科, 南京 210002; 5. 上海交通大学医学院附属瑞金医院骨科, 上海 200025; 6. 河北医科大学第三医院骨肿瘤科, 石家庄 050051; 7. 天津市天津医院骨肿瘤科, 天津 300211; 8. 上海市第六人民医院肿瘤科, 上海 200233; 9. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院信息科, 济南 250031

通信作者: 于秀淳, E-mail: 13969132190@163.com

accounting for 80.6%. All 62 patients with osteosarcoma of extremities were followed up for 12-115 months, with an average follow-up time of 43 months. The overall 3- and 5-year survival rate was 80.6% and 56.5% respectively. The 3- and 5-year disease-free survival rate was 41.9% and 32.3% respectively. The 5-year overall survival rate was 52.1% and 62.1% in preoperative chemotherapy group and non-chemotherapy group, 52.1% and 71.4% in postoperative chemotherapy group and non-chemotherapy group, 51.6% and 61.3% in preoperative and post-operative chemotherapy group and non-chemotherapy group, 57.1% and 53.8% in limb salvage operation group and amputation operation group, respectively. The 3-year survival rate postoperation in patients without recurrence or metastasis, simple recurrence, pulmonary metastasis or multiple metastasis was 89.7%, 78.6%, 50.0% and 73.3% respectively. **Conclusion** The incidence of osteosarcoma around knee joint is higher and the prognosis is worse in 40-60 years old patients than in younger patients. The prognosis is closely related to the definite diagnosis of preoperative puncture and the recurrence and metastasis after operation. The clinical treatment of osteosarcoma in limbs aged 40 to 60 should be based on full resection of tumors, strictly following Enneking surgical staging, and reducing the recurrence and metastasis rate of tumors in order to improve the prognosis.

【Key words】 Osteosarcoma; Prognosis; Chemotherapy

骨肉瘤是最常见的骨原发恶性肿瘤,最常发病于 10~30 岁的青少年,另一高峰出现在 60~70 岁的老年人,整体呈双峰型,而成年人骨肉瘤一般特指 40 岁以上人群^[1-3]。成年人骨肉瘤临床特点不典型,且影像学检查等相关技术发展不成熟,临床误诊率较高,预后较差。自 20 世纪 70 年代以来,规范性化疗及广泛性肿瘤切除手术联合应用日渐普及,较大程度地提高了保肢率及生存率,5 年生存率和保肢率均大幅度提升,延长了病人的生存时间,提高了病人的生活质量,满足了病人的生理和心理需求。为了进一步研究骨肉瘤发病情况以及诊疗策略,本研究选择 2002 年 4 月至 2015 年 10 月在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院、中国人民解放军东部战区总医院、空军军医大学附属西京医院、上海市第六人民医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、河北医科大学第三附属医院、天津市天津医院 7 家医院诊断并治疗的肢体骨肉瘤病人,分析骨肉瘤病人各相关临床因素的影响,探讨预后与临床治疗情况。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:①诊断为骨肉瘤;②发病部位为四肢长骨;③年龄为 40~60 岁;④接受手术治疗;⑤随访时间≥12 个月。

排除标准:①诊断为非骨肉瘤;②发病部位不是四肢长骨;③年龄 < 40 或 > 60 岁;④未接受手术治疗;⑤随访时间 < 12 个月。

二、一般资料

2002 年 4 月至 2015 年 10 月确诊为骨肉瘤且年龄为 40~60 岁的病人共 62 例,平均年龄为 50.4 岁;其中 50 岁以下有 41 例,50 岁及以上有 21 例;男 34 例,

女 28 例,男女比例约 1.21:1。发病部位均为四肢长骨,其中股骨 37 例,胫骨 9 例,腓骨 4 例,肱骨 10 例,桡骨 2 例。病理性骨折 6 例,其中胫骨骨折 4 例,腓骨骨折 2 例。

三、诊断与治疗

仔细对照每例病人的影像学检查、术前穿刺结果、术后病理诊断等各方面资料,本组 62 例病人骨肉瘤诊断明确,无误诊。

化疗:33 例曾行术前化疗,其余 29 例未行术前化疗;48 例曾行术后化疗,其余 14 例未行术后化疗。手术:62 例病人都接受手术治疗。

四、随访

根据随访情况,记录初诊时间、生存时间或死亡时间、化疗情况、有无发生转移以及无瘤生存时间等。应用 Microsoft Excel 软件进行分类记录、整理。

五、统计学方法

应用 SPSS 13.0 (IBM 公司,美国)统计软件进行统计学分析。将 62 例 40~60 岁骨肉瘤病人按照性别、年龄、发病部位、穿刺活检、病理性骨折、术前化疗、术后化疗、术前术后均化疗、手术方式、复发与转移 10 项因素行分类统计(表 1)。应用 Kaplan-Meier 法计算生存率,单因素分析应用 Log-rank 检验,统计分析各临床因素对该年龄段骨肉瘤病人预后的影响,根据单因素的结果进一步行 Cox 多因素分析。 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

结 果

一、随访结果

本组 62 例病人都得到随访,随访 12~115 个月,平均随访时间为 43 个月,本组病人末次随访时间为 2017 年 1 月,随访率为 100%。

二、单因素分析

应用Kaplan-Meier法检验显示40~60岁骨肉瘤病人的性别、年龄(<50岁与≥50岁)、发病部位、病理性骨折、术前化疗、术后化疗、术前术后均化疗、手术方式对3年、5年总生存率无明显影响(P 均>0.05)。穿刺活检、复发与转移对总生存率有显著影响, $P < 0.05$ (具体见表1)。

表1 40~60岁骨肉瘤病人预后单因素分析(%)

自定义变量	例数	3年存活率	5年存活率	χ^2 值	P 值
性别					
男	34	76.5	52.9	0.413	0.520
女	28	85.7	60.7		
年龄					
<50岁	41	82.9	63.4	2.285	0.131
≥50岁	21	76.2	42.9		
发病部位					
股骨	37	86.5	62.2	6.987	0.137
胫骨	9	77.8	77.8		
腓骨	4	50.0	0		
肱骨	10	80.0	50.0		
桡骨	2	50.0	0		
穿刺活检					
术前穿刺	51	84.3	56.9	5.920	0.015
术前未穿刺	11	63.6	54.5		
病理性骨折					
有	6	66.7	66.7	0.316	0.574
无	56	82.1	55.4		
术前化疗					
是	33	75.8	51.5	0.984	0.321
否	29	86.2	62.1		
术后化疗					
是	48	81.3	52.1	2.838	0.092
否	14	78.6	71.4		
术前术后均化疗					
是	31	77.4	51.6	0.584	0.445
否	31	83.9	61.3		
手术方式					
保肢术				9.356	0.053
人工假体	40	82.5	65.0		
肿瘤切除	3	100.0	0		
灭活再植	1	0	0		
刮除植骨	5	80.0	40.0		
截肢术	13	76.9	53.8		
复发与转移					
无复发转移	29	89.7	69.0	13.154	0.004
单纯复发	14	78.6	64.3		
肺转移	4	50.0	25.0		
多发转移	15	77.3	33.3		

三、多因素分析

单因素分析显示:穿刺活检、复发转移对40~60岁骨肉瘤病人生存预后有明显影响;性别、年龄、发病部位、病理性骨折、术前化疗、术后化疗、术前术后均化疗、手术方式对该年龄段病人生存预后无明显影响(表1)。多变量回归分析(Cox)结果证实:穿刺活检及复发转移均是影响病人的生存预后情况的独立因素, $P < 0.05$ (表2)。

四、生存率统计

本组62例骨肉瘤病人,3年和5年总生存率为80.6%、56.5%;3年和5年无瘤生存率为41.9%、32.3%。

讨 论

骨肉瘤发病总数约占恶性肿瘤的0.2%^[4],骨肉瘤的发病情况在东西方国家也有一定差异。我国成年人骨肉瘤发病比例不足骨肉瘤发病总数的10%,国内大多恶性骨肿瘤病例统计^[5,6]显示,在40岁以上病人中骨肉瘤的患病率相对其他恶性骨肿瘤更低。该年龄段病人相对于青少年病人而言营养情况较差,基础疾病相对增多,对于化疗药物耐受力差,预后较差。随着骨肉瘤发病年龄的逐渐升高^[7]和人们对生活质量追求的提高,如何治疗成年人骨肉瘤及如何改善其生存预后逐渐成为研究的重点,但该年龄段病人的临床研究主要集中在西方国家,国内相关文献甚少。本研究旨在分析40~60岁骨肉瘤病人的临床治疗疗效与特点,探讨预后相关因素,拟总结高年龄段骨肉瘤的治疗策略。

一、临床特点

症状轻、病程长、进展缓慢是成年人骨肉瘤的临床特点^[8]。该年龄段大多数病人因疼痛和体表可触及的软组织质硬肿块就诊,少数因外伤后就诊发现,较少出现病理性骨折。本组病例中,病理性骨折6例(9.7%)。

青少年骨肉瘤好发于四肢长骨,发病率约占总发病数的80%~90%,膝关节周围是最常见的发病部位,中轴骨发病率较低。有研究表明成年人骨肉瘤在中轴骨部位的发病率较青少年高,可占到总数的20%~35%^[1,9,10]。本组数据皆选用肢体骨肉瘤病人资料,发病于膝关节周围有50例,占80.6%。

二、临床治疗

当前临床医疗条件下,成年人骨肉瘤治疗的主要手段仍是手术治疗,治疗的基础是通过手术切除肿瘤,其原则是遵循Enneking等^[11]提出的外科分

表2 Cox多因素分析

因素	B	SE	Wald	df	OR值	P值
穿刺活检	-1.215	0.531	5.232	1	0.297	0.022
复发与转移	0.346	0.118	8.680	1	1.414	0.003

期,充分有效地切除肿瘤。截肢是20世纪70年代以前治疗骨肉瘤的常用方式^[12]。近年来,随着影像诊断日趋完善,手术方式逐步成熟,人工假体不断更新,最重要的是新辅助化疗的出现和推广,使保肢手术日趋成熟与完善,保肢手术逐渐取代截肢术,成为肢体骨肉瘤的首选和主流手术。本研究以及既往研究均表明,老年骨肉瘤病人预后较差,充分的手术切除和转移是常见影响因素,其中充分的手术切除最为重要,因为这是一个可控的预后因素。与手术相关的因素,如手术部位和手术边缘的可切除性,这些因素很难进行量化和定义。虽然不充分的手术切除与局部复发转移相关,但在以往研究中其预后意义尚不明确。对于充分手术这一因素,Carsi等^[10]在研究中发现行充分切除的病人其预后明显好于行不充分切除的病人。同样的观点在Manoso等^[13]的研究中也得到了认可。

化疗是近年来研究的重点课题,但对于成年人骨肉瘤的化疗,尤其是针对老年骨肉瘤病人施行化疗的合理性仍存在很大争议。本研究中,40~60岁骨肉瘤病人对于新辅助化疗的组织学反应较差,与以往研究相类似^[1,14]。Bacci等^[15]西方学者分析多组临床数据后得出结论:40岁以上的骨肉瘤病人尤其是41~60岁年龄段病人能够耐受长期大剂量的静脉化疗,但治疗时需要交替运用化疗药物,以避免化疗药物毒性的积累。本组病例中有33例曾行术前化疗,29例未行术前化疗,术前化疗病人5年生存率为51.5%;48例曾行术后化疗,14例未行术后化疗,术后化疗病人5年生存率为52.1%;术前术后均化疗病人31例,其3年和5年生存率分别为77.4%,51.6%,生存率较文献报道低^[1,15],多组数据的差异均无统计学意义。综上所述,本研究不能表明成人骨肉瘤病人化疗有益,也无法证明成年人骨肉瘤化疗的合理性。

三、临床预后

就骨肉瘤而言,成年人骨肉瘤预后较青少年差,但发病率较青少年低。有研究提出不典型性骨肉瘤^[16]的说法,包括继发性骨肉瘤、成年人骨肉瘤和骨外骨肉瘤。不典型性骨肉瘤的预后较差,5年生存率仅为15%~40%^[17]。继发性骨肉瘤恶性程度极

高,多位于中轴骨,预后极差,5年生存率为0~18%。低度恶性骨肉瘤常见于四肢长骨,很少截肢和化疗,预后较好,5年生存率为80%~90%^[18,19]。成年人骨肉瘤多发为四肢原发高度恶性骨肉瘤,针对该年龄段病人目前还未形成规范化治疗方案,目前仍按青少年骨肉瘤治疗方案进行个体适应性治疗。

由于成年人骨肉瘤研究数量较少,所得数据的个体差异性较大,目前很难有公认的研究结果。总结现阶段较为被研究者认可的预后影响因素有:年龄、复发与转移、血清磷酸酶水平升高、化疗情况(未化疗)、手术切除不充分等^[1,9,11,20]。其他可能相关因素有:手术方式、肿瘤部位、术前穿刺、外科分期、病理性骨折等。

综上所述,40~60岁肢体骨肉瘤病人临床上与青少年病人有所不同,膝关节周围发病率高于青少年病人,且预后较差。其预后与术前穿刺明确诊断、术后复发转移情况密切相关。年龄和高龄人群较差的化疗耐受能力可能是导致成年人骨肉瘤预后较差的原因。本研究分析了40~60岁肢体骨肉瘤病人的化疗情况,表明该年龄段骨肉瘤病人化疗无益。穿刺活检、复发与转移是影响病人的独立危险因素,提示临床需明确诊断,并密切关注骨肉瘤病人的术后康复情况。回顾本研究并参考国内外文献,40~60岁肢体骨肉瘤的临床治疗,应当建立在充分切除肿瘤的基础之上,严格遵照Enneking外科分期,降低肿瘤的复发转移率,以期改善预后。

参 考 文 献

- [1] Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(2):157-163.
- [2] Hamre MR, Severson RK, Chuba P, et al. Osteosarcoma as a second malignant neoplasm[J]. Radiother Oncol, 2002, 65(3): 153-157.
- [3] Huvos AG, Butler A, Bretsky SS. Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. A clinicopathologic study of 65 patients[J]. Cancer, 1983, 52(8): 1489-1495.
- [4] Ta HT, Dass CR, Choong PF, et al. Osteosarcoma treatment: state of the art[J]. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28(1-2): 247-263.
- [5] 冯乃实,李瑞宗,张学军,等.骨与关节肿瘤及瘤样病变4 327例统计分析[J].中华骨科杂志,1997,17(12):760-776
- [6] 赵连生,吕志友,杨华,等.2 192例骨肿瘤及瘤样病变的病理统

- 计分析[J]. 中华骨科杂志, 1992, 12 (2): 89-93.
- [7] Stark A, Kreicbergs A, Nilsson U, et al. The age of osteosarcoma patients is increasing. An epidemiological study of osteosarcoma in Sweden 1971 to 1984[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1990, 72(1): 89-93.
- [8] 刘沛, 丁训诏, 夏开屏. 成年人骨肉瘤与青少年骨肉瘤的鉴别探讨(附 76 例分析)[J]. *江苏医药*, 1987, (9): 466-468, 521.
- [9] Brooks S, Starkie CM, Clarke NM. Osteosarcoma after the fourth decade[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1985, 104(2): 100-105.
- [10] Carsi B, Rock MG. Primary osteosarcoma in adults older than 40 years[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, 397: 53-61.
- [11] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980 [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, 415: 4-18.
- [12] 牛晓辉. 经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识的解读[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10): 934-945.
- [13] Manoso MW, Healey JH, Boland PJ, et al. De novo osteogenic sarcoma in patients older than forty. benefit of multimodality therapy [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 438: 110-115.
- [14] Okada K, Hasegawa T, Nishida J, et al. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases—an experience in northern Japan[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(11): 998-1004.
- [15] Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years: outcome in 34 cases treated with adriamycin, cisplatin and ifosfamide between 1984 and 1999[J]. *Acta Orthop*, 2007, 78(3): 377-384.
- [16] Saeter G, Bruland OS, Follerås G, et al. Extremity and non-extremity a high-grade osteosarcoma—the Norwegian Radium Hospital experience during the modern chemotherapy era [J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(Suppl 8): 129-134.
- [17] Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS. A review of 13-years experience of osteosarcoma[J]. *Clin Orthop*, 1991, 270: 45-51.
- [18] 丁易, 蔡樵伯, 张清. 骨旁骨肉瘤的治疗[J]. *中华外科杂志*, 2003, 41(11): 832-836.
- [19] 陈易华, 蒋锐, 汪盛贤, 等. 低度恶性中心型骨肉瘤的诊断及鉴别诊断[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(16): 937-939, 743.
- [20] Bramer JA, Abudu AA, Tillman RM, et al. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(18): 2846-2852.

(收稿日期: 2019-05-13)

(本文编辑: 龚哲妮)