

骨肉瘤的大剂量化疗

广东省农垦中心医院 陶 芸 陈柏好 陈国权

摘 要 本文报告 HDMTXCFR 治疗原发性骨肉瘤 18 例的临床疗效, 所有病例除一例经 X 线诊断外, 余经病理学确诊。MTX 每疗程剂量 $0.5 \sim 3.0/M^2$, 静滴 MTX 开始至 CF 解救时间为 16~18 小时, 其毒副反应轻, 无一例发生意外。骨肉瘤术后辅助化疗后 2 年生存率 55.6%, 生存 5 年以上者 3 例。本文提示, 骨肉瘤的辅助化疗有肯定疗效, HDMTX 为有效的辅助化疗方案之一, 但剂量不宜过低, 只要注意水化, 尿碱化及 CF 解救, 此疗法是安全的。

关键词: 氨甲喋呤; 醛氢叶酸; 骨肉瘤; 辅助化疗

骨肉瘤系最常见的原发性恶性骨肿瘤, 约占原发性骨肿瘤 20%^[1]。临床上以青少年多发肿瘤生长迅速和短期内发生转移而危及生命为特征。1972~1974 年间 Jaffe 及 Rosen 等首先报告了用大剂量氨甲喋呤并醛氢叶酸救援疗法 (HDMTXCFR) 治疗骨肉瘤有效, 延缓和降低了术后肺转移, 改变了既往认为骨肉瘤抗拒化疗的观念。

本文回顾性分析了自 1988 年以来, 我院用 HDMTXCFR 治疗恶性骨肉瘤患者 18 例, 现将应用体会结合文献分析如下:

资料与方法

一、临床资料

1. 性别与年龄: 男 13 例, 女 5 例, 男、女之比为 2.6:1, 最小 13 岁, 最大 60 岁。中位年龄 24 岁, 13~25 岁, 13 例占 72.7%。

2. 发病部位: 胫骨上端最多 6 例 (33.3%); 其次为股骨下端 4 例 (22.2%); 下颌骨 2 例; 肱骨上端 2 例; 上颌骨 1 例; 腓骨上端 1 例; 股骨上、中、下端 1 例; R 桡腕掌骨 1 例。发生在右侧 10 例, 左侧 8 例 ($P > 0.05$)。

3. 临床表现: X 线征象及 AKP 的反应: 最初症状为疼痛或局部压痛 18 例 (100%), 早期疼痛呈间歇性, 中、晚期疼痛明显; 局部肿胀伴皮肤温度增

高 15 例 (84.6%); X 线呈溶骨或破骨改变 18 例 (100%); 出现 Codman 氏三角或放射性骨针 14 例 (77.8%); AKP 增高 12 例 (66.7%)。

本组资料除一例经 X 线诊断骨肉瘤外, 余 17 例均经手术切除病理证实诊断。

二、治疗方法

17 例患者为术后接受化疗, 其中 3 例为术后肺转移进行化疗, 2 例加局部放疗。1 例就诊时广泛转移, 未手术进行全身化疗。化疗前查血常规及肝、肾功能正常后, 给予水化及碱化尿 2 天, 每日输液 2000~2500ml, 口服别嘌呤醇 100mg 一日三次, 服三日, 使尿 pH>6.5。第三天用 MTX $0.5 \sim 3.0/M^2$ 溶于 5% Glucose 500ml 中, 静滴 4~6 小时, 滴完后间隔 10~12 小时开始解救, 用醛氢叶酸 (leucovorin CF) 12mg, 肌注, 每 6 小时 1 次, 共 12 次。辅以 ADM $30 \sim 50mg$, CTX $0.75 \sim 1.0$ 及 VCR $1 \sim 2mg$ 化疗 (即 T₁ 方案), 每 3~4 周为一周期, 每个患者共用 2~7 周期。

三、治疗结果与生存率情况 见表

本文 18 例全部随访, 失访 1 例按死亡计算, 随访率 94.4%。

四、毒副反应及处理

1. 消化道反应: 恶心厌食, 每次用药后出现, 持

表 18 例治疗结果与生存率情况

	例数	生存率%				
		一年	二年	三年	四年	五年以上
截肢术	12	61.1 (11)	44.4 (8)	22.2 (4)	16.7 (3)	11.2 (2)
上、下颌骨清扫术	3	16.7 (3)	5.56 (1)	5.56 (1)	5.56 (1)	5.56 (1)*
肩关节离断术	1	5.56 (1)	0	0	0	0
局部切除术	1	0	0	0	0	0
未手术	1	5.56 (1)	5.56 (1)	0	0	0
合 计	18	88.9	55.6	27.8	22.2	16.7

* 此例生存 17 年 10 月, 目前仍带瘤生存。

续 3~4 天后消失, 90% 病人有不同程度呕吐, 其程度与化疗量成正比; 16.7% 病人有口腔炎或口腔溃疡 I~II°。

2. 全身反应: 低热, 多在 MTX 用完后 24 小时内出现, 体温 37.2~38.3℃, 有 33.3% 出现脱发, 11.1% 有腹胀, 便秘及指(趾)麻木, 停药后一周左右能自行缓解。

3. 肝功能损害: 33.3% 有一过性 SGPT 升高 70~180^U, 经护肝治疗, 1~2 周可恢复正常。

4. 骨髓抑制: 白细胞总数下降, $3.5 \times 10^9/L \sim 3.0 \times 10^9/L$ 占 77.8%; $3.0 \times 10^9/L \sim 2.0 \times 10^9/L$ 占 16.7%; $2.0 \times 10^9/L$ 以下仅一例占 5.56%。经升白治疗均能恢复正常。

讨 论

大剂量 MTX 比一般剂量的疗效高, 其原因是用大剂量 MTX 后, 药物由细胞外到细胞内, 除通过细胞膜的主动运转系统外, 还可以通过细胞膜的小孔扩散到细胞内, 并在细胞内积聚达高浓度, 当血中浓度超过饱和时, 还能扩散到血运不好的实体瘤中, 并可穿过各种生理屏障发挥较大的抗癌效果。CF 可以从旁绕过 MTX 所阻断的代谢途径, 起解救作用^[2]。

1970 年以前, 无论单种或多种药物的化疗用于骨肉瘤病人, 有效率不超过 15%^[3]。1971~1972 年试用 ADM 和大剂量 MTX 后, 2 年无病生存率提高到 40~50%^[4]。近十年来, 其 2 年生存率提高到 80% 左右^[5,6]。因此, 化疗在骨肉瘤治疗中的地位也日趋重要。并且临床观察发现, 其疗效与用药剂量呈正相关关系, 剂量越大, 效果相对而言越好。本组资料中, 2 年生存率为 55.6%, 与国内大多文献报告相似^[7]。五年生存率为 16.7%, 较文献报告低。这可能与 MTX 剂量偏低, 部分病人单用药, 化疗间歇时间长, 疗程不足及就诊时病期晚有关, 手术成功与否也是原因之一。据文献报告, MTX 剂量可用到 1~15g/M²^[8], 有的高达 25g/M², 对晚期患者有效率达 35~80%^[9]。本组资料中, 存活在 5 年以上者有 3 例, 分别是 17 年 10 月, 13 年 4 月, 5 年 2 月, 均术后接受 HDMTXCFR 为主的联合化疗, 其中存活 17 年 10 月的患者在出现肺转移后接受联合化疗, 其肺转移灶部分吸收好转, 目前仍带瘤生存。因此, 作者认为, HDMTX 为有效的辅助化疗方案之一, 但剂量不宜偏低。Rosen 报告 20 例患者接受 T₁ 方案(在 T₁ 方案的基础上增加 BLM、ACD) 化疗后, 19 例病理检查发现肿瘤标本已完全坏死, Rosen 认为辅助化

疗能提高患者生存率^[10]。Paul A 等. 报告 T₁₀ 方案(在 T₁、T₇ 的基础上加铂类化合物) 强化治疗, 5 年生存率达 76%, 治疗后能明显改进病人的整体生存率^[11]。综上所述, 近十年来的临床研究肯定了骨肉瘤术后辅助化疗的价值, 骨肉瘤已不再视为化疗不敏感肿瘤, 术后的辅助化疗能改善骨肉瘤病人的预后。

本资料应用 HDMTXCFR 体会到, 静滴 MTX 至 CF 解救时间在 16~18 小时内, 其毒副反应轻, 口腔溃疡 I~II° 3 例 (16.7%), 白细胞在 $2.0 \times 10^9/L$ 以下仅 1 例 (5.56%), SGPT 一过性增高 6 例 (33.3%), 均 1~2 周可恢复正常。无一例肾功能衰竭, 因此, 作者认为适当掌握好 MTX 解救时间, 可减少毒副反应的发生。

参 考 文 献

- 1 Klei MJ, et al. Osteosarcoma, clinical and pathological consideration. The Orthop Clin North Am, 1989, 20: 327
- 2 张志义, 孙燕, 等. 恶性肿瘤化学治疗学. 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981, 140-141
- 3 Bode U, et al. The biology and management of osteosarcoma. in: Levine AS, eds. Cancer in the young. New York: Masson Publishing, 1982. 575
- 4 Cortes EP, et al. Adjuvant therapy of operable primary osteosarcoma-cancer and leukemia group B experience. Berlin, Heidelberg, New York: Recent Result Cancer Res. 1st, 1979, 16-24
- 5 Carter SK. The dilemma of adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Cancer Clin Trials, 1980, 3: 29
- 6 Taylor WF, et al. Trends and variability in survival from osteosarcoma. Mayo Clin Proc, 1978, 53: 695
- 7 管中震, 等. 骨肉瘤手术后大剂量甲氨喋呤辅助化疗的疗效观察. 中华肿瘤杂志, 1988, 3: 234
- 8 John A, et al. Bone and cartilage tumours. In Cancer Medicine. 2ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1982, 2159-2176
- 9 Pratt CB, et al. High-dose methotrexate used alone and in combination for measurable primary or metastatic osteosarcoma. Cancer Treat Rep, 1980, 64: 11
- 10 Rosen G, et al. Osteogenic sarcoma (OSA): Selection of adjuvant chemotherapy (CT) based upon the response of the primary tumour to preoperative (PRO) CT. Pro Am Soc Clin Onc, 1981, 22: 429
- 11 Paul A, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. J Clin Onc, 1992, 10: 5 (下转 244 页)

及病灶断层, 诊断阳性率分别为 92.5%、74%, 8 例做胸部 CT, 诊断阳性率 62.5%, 23 例做纤支镜检查诊断阳性率为 81.5%, 痰例做痰脱落细胞学检查阳性率为 59%, 胸水脱落细胞学检查阳性率为 33%。我们体会在临床诊断中对可疑肺癌患者除常规拍摄胸片外, 对表现较典型而胸片无异常者均应做气管支气管断层, 有条件者应做胸部 CT 扫描以观察病灶的影像学特点, 纤支镜检查在特殊类型肺癌诊断中是主要的检查手段之一, 脱落细胞学检查有一定的局限性, 可做诊断辅助手段, 在病灶位置明确周围无重要组织结构, 肺穿刺活检亦不失为一有效的诊断方法。(本文图见封 4)

参 考 文 献

- 1 白友贤, 汤俊凡主编. 肺部疾病的 X 线病理诊断. 第一版. 北京: 金盾出版社, 1988, 31
- 2 陈剑魂, 邝建谊, 张锡煌, 等. 肺癌的 X 线与 CT 表现的比较分析. 中华放射学杂志, 1993, 10: 701
- 3 吴贵华, 李妍瑜, 卫致孝. 肺泡癌 X 线诊断. 实用放射学杂志, 1993, 6: 333
- 4 李茂, 韩峻巍, 陈先胜, 等. 迅速形成的巨大薄壁肺肿瘤空洞 1 例. 实用放射学杂志, 1993, 11: 688
- 5 李铁一, 冀景玲. 79 例胸部疾病 CT 诊断误诊病例分析. 中华放射学杂志, 1992, 4: 223
- 6 马大庆. 周围型肺癌钙化征象的 CT 表现及诊断意义. 中华放射学杂志, 1993, 6: 370
- 7 Heitzman ER. The lung Radiologic Pathologic Correlation. Sr lauiseco Mosbyco, 1984, 365

Clinical Radiological Diagnosis of Pulmonary Carcinoma in Special Types

Wang Zi-Bin, et al

Department of Radiology Chest Hospital Shandong

Clinical radiological findings in 27 cases of special types pulmonary carcinoma were analysed. Laid special stress on discussion and differential diagnosis the pulmonary carcinoma in special types. Focus form involve recessive inflammatory cavernous erratic calcific and exudative. Plain chest films showed no specific findings stressing the affect of synthetic inspection

Key words: Special type; Pulmonary Carcinoma; Differential Diagnosis; Synthetic Inspection

(上接第 241 页)

High Dose Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma

Tao Yun, et al

Department of Oncology, Central Hospital of

Guangdong Province Agricultural Reclamation, 524002

18 cases of osteogenic sarcoma treated with high-dose methotrexate(HDMTX)in our hospital from 1988 to 1993 are reported, which were proven by histopathology except one by X-ray. HDMTX was administrated to all patients at a dose of 0.5 g/m to 3.0 g/m with intravenous hydration and alkalization. Leucovorin was begun 16 to 18 hours after the start of the methotrexate infusion at a dose of 12 mg every 6 hours for three days. The 2-year overall survival was 55.6% (10/18)for patients with osteogenic sarcoma after receiving postoperative HDMTX chemotherapy and the 5-year overall survival 15.2% (3/18). The report suggests that the value of adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma seems well established, HDMTX is one of the effective adjuvant chemotherapy regimens and considerably less toxic when administrated with appropriate dose, hydration, alkalization, and leucovorin rescue.

Key words: Methotrexate; Leucovorin; Osteogenic Sarcoma; Adjuvant Chemotherapy