

骨肉瘤 MMIA 治疗后的影像学改变

于秀淳 刘晓平 周银 李开华

【摘要】 目的: 观察以大剂量甲氨喋呤、异环磷酰胺和阿霉素组成的 MMIA 方案术前化疗后骨肉瘤的影像学变化, 评价其在检测骨肉瘤化疗疗效中的价值。方法: 应用 MMIA 治疗 12 例骨肉瘤。年龄为 5~39 岁, 男 3 例, 女 9 例。股骨远端 5 例, 胫骨近端 4 例, 股骨近端、腓骨近端和髌骨各 1 例。所有患者于术前化疗过程中行动态影像学检查, 并计算术后标本的肿瘤细胞坏死率。所有患者均行保肢治疗。结果: 化疗后 12 例患者中 11 例临床症状缓解, 10 例疼痛消失; 10 例 X 线片显示肿瘤明显缩小、钙化, 边界清晰, 软组织肿胀影消失; 1 例变化不大, 另 1 例示肿物增大。3 例 MRI 显示化疗后肿瘤周围水肿消失, 边界清晰, 肿瘤缩小。术后肿瘤细胞坏死率 IV 级 3 例, III 级 4 例, II 级 3 例, I 级 2 例。11 例进行了 3 个月~3 年随访, 除 3 例于术后死亡, 1 例肺转移外, 余 7 例未见异常。结论: 术前 MMIA 治疗后, 骨肉瘤的影像学变化与术后肿瘤细胞的坏死率相一致。术前化疗过程中动态观察骨肉瘤的影像学变化对评价化疗疗效具有重要的意义。

【关键词】 骨肉瘤; 化疗; 影像学

【中图分类号】 R816.8; R818.051; R738.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2003)04-0261-03

Radiological changes of osteosarcoma after chemotherapy with MMIA YU Xiuchun, LIU Xiaoping, ZHOU Yin, et al. Orthopedic Department, Jínan Military General Hospital, Shandong 250031

【Abstract】 **Objective:** To study the radiological changes of osteosarcoma after chemotherapy with MMIA scheme (HDMTX, IFO and ADR). **Methods:** 12 patients (male 3, female 9, aged 5 to 39 years) of osteosarcoma were treated with MMIA preoperatively. 5 cases were involved in the distal femurs, 4 cases in the proximal tibia and the remainder 3 cases in the proximal femurs, the upper end of fibula and the ilium respectively. During chemotherapy, dynamical radiological examination were done in all patients. 12 cases underwent salvage limb operations, and tumor cell necrosis rate (TCNR) of postoperative samples were calculated. **Results:** Clinical symptoms of 11 cases alleviated, pains of 10 cases diminished, lessening and calcifications of tumor were found in 10 X-ray films after chemotherapy, 3 cases were in IV grade of TCNR, 4 in III, 3 in II, 2 in I. The follow-ups were done in 11 cases with the range from 3 months to 3 years. Three of them died and one lung metastasis. **Conclusion:** Dynamical radiological examination plays an important role in assessing responds of osteosarcoma to preoperative chemotherapy.

【Key words】 Osteosarcoma; Chemotherapy; Radiology

近年来骨肉瘤的治疗取得了重大的进步, 特别是新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy)概念的形成及临床应用, 使骨肉瘤化疗后的影像学发生了明显的改变, 致使已习惯于传统的骨肉瘤影像学特点的放射科医师难以适从。复习我院自 1999 年 6 月应用大剂量甲氨喋呤(HDMTX)、异环磷酰胺(IFO)、阿霉素(ADR)组成的 MMIA 方案所治疗的 12 例骨肉瘤在化疗前后的影像学改变, 探讨骨肉瘤影像学变化的意义。

材料与方法

1. 一般资料

病例选择标准: ①经我院穿刺活检病理组织学证实为骨肉瘤; ②治疗前经胸片、CT 扫描排除远处转移; ③术前行 MMIA 方案化疗; ④在外院未行切开活检、放疗及其他治疗。自 1999 年 6 月共有 23 例接受 MMIA 治疗, 12 例符合上述标准。

12 例中男 3 例, 女 9 例。股骨远端 5 例, 胫骨近端 4 例, 股

骨近端、腓骨近端和髌骨各 1 例。手术方式: 瘤段切除灭活再植术 4 例, 瘤段切除人工关节置换术 4 例, 保留骨骺的瘤段切除灭活再植术 3 例, 肿瘤扩大切除术和髌骨肿瘤切除腓骨移植骨盆环重建术各 1 例。

2. 化疗方案

MMIA 方案由 HDMTX、IFO、ADR 组成。用药顺序: 第 1、2 周给予 HDMTX-CF, 间隔 1 周后, 给予 IFO、ADR 为一疗程。剂量: HDMTX 为 8~12g/m², 4~6h 滴入, 6h 后应用 CF 15mg/m², 每 6h 1 次, 连用 12 次; IFO 为 2.0g/m², 连用 5d, 用药后 6h 应用美司那 1200mg/m²; ADR 为 30mg/m², 连用 3d。全部药物均经静脉给药。

3. 监测指标

临床表现: 观察患者用药后的全身反应及用药后的病变部位疼痛、软组织肿胀及肿物大小的变化。

影像学的变化: 化疗结束前后, 常规拍 X 线片, 观察肿瘤边界的变化、肿瘤钙化或骨化是否增加、软组织肿胀是否消失、肿块是否缩小等。其中 3 例患者化疗前后行 MR 检查, 观察病变的大小、边缘以及信号的变化。

作者单位: 250031 济南, 济南军区总医院骨病科
作者简介: 于秀淳(1965~), 男, 山东乳山人, 博士研究生, 主任医师, 主要从事骨肿瘤临床及基础研究。

4. 计算肿瘤细胞坏死率(tumor cell necrosis rate, TCNR)

对每位患者的标本分别自中心及边缘各部位切除 12 个标本(瘤段灭活过程要等取材后进行),每标本随机切取 2 张切片,每张切片抽取观察 5 个视野,计算存活肿瘤细胞。若未发现有存活肿瘤细胞,则应检查整张切片,选取计数视野,各视野存活细胞数平均值为 N。选取化疗前活检标本较有代表性的病理切片,随机抽看 3 个视野,计数肿瘤细胞,取其平均值 M 作为基数,TCNR = (1 - N/M) × 100%。

结 果

12 例患者均顺利完成化疗,无 1 例因并发症而终止化疗。

1. 疼痛及肿块的变化

化疗后,疼痛均有不同程度的缓解,10 例于化疗结束后疼痛消失,局部肿胀基本消失,肿块变硬,且边缘清晰;另 2 例中 1 例肿物略增大、变硬,1 例肿物变化不大。

2. 化疗前后骨肉瘤影像学特点的变化

化疗前病变呈成骨性改变者 5 例,溶骨性 2 例,混合性 5 例;除 1 例髌骨骨肉瘤未见明显骨膜反应外,余 11 例均可见骨膜反应;所有患者均有明显的软组织肿块及肿胀影,病变边缘不清。

化疗后 5 例成骨性骨肉瘤中 1 例瘤骨增加,肿物增大,但边缘清晰,1 例化疗前后无明显变化,另 3 例可见肿瘤明显缩小、边界清晰、骨硬化及钙化增加,骨膜反应、软组织肿胀及肿块影消失,断裂的骨皮质恢复连续性。2 例溶骨性骨肉瘤,化疗后肿瘤边缘钙化清晰,肿物缩小,但肿瘤内未见肿瘤骨化和钙化(图 1)。5 例混合性骨肉瘤化疗后,1 例病变区域略缩小,4 例均可见肿瘤明显缩小,骨膜反应消失,断裂的骨皮质恢复连续性,肿瘤边界清晰,肿瘤骨硬化及钙化明显,软组织肿胀消失,局部可见坏死区(图 2)。

3 例行 MR 对比观察可见化疗后肿瘤缩小,边缘清晰, T₁ 加权病变呈不均匀等高低混杂信号,化疗前在病变与骺板之间的不均匀等高低混杂信号消失,骨骺未被侵袭(图 3)。

3. TCNR 的计算

对 12 例患者的 144 个标本进行了观察,按照 TCNR 分级标准^[1]分级,IV 级 3 例,III 级 4 例,II 级 3 例,I 级 2 例(图 4)。

4. 化疗后影像学改变与 TCNR 的关系

10 例以成骨成分为主的骨肉瘤(5 例成骨性和 5 例混合性)中,化疗后肿瘤骨钙化及骨化明显,肿瘤缩小,骨膜反应消失,断裂的骨皮质恢复连续性,边界清晰,软组织肿胀消失 7 例,其中 3 例 TCNR 为 IV 级,4 例为 III 级;1 例化疗后肿瘤无明显改变的和 1 例病变区略缩小的 TCNR 为 II 级;另 1 例肿瘤增大,瘤骨增加者 TCNR 为 I 级。2 例溶骨性骨肉瘤中,1 例 TCNR 为 II 级,另 1 例 TCNR 为 I 级。

5. 随访结果

11 例获得随访,随访时间 3 个月~3 年。4 例随访期内发生肺转移,3 例死亡,另 1 例带瘤生存;余 7 例未见异常,继续随访中。

讨 论

骨肉瘤是一种恶性度极高的原发性恶性肿瘤,早期转移是其特点,有报道^[2]认为骨肉瘤确诊时,即有 80% 左右的患者已经发生了肺转移。自 20 世纪 70 年代初开展的辅助化疗及新辅助化疗,已使骨肉瘤的 5 年生存率由过去的 15%~20% 提高到 80% 左右^[3],并在此前提下,保肢疗法逐步代替截肢术,成为主要的治疗方法。由于种种原因,我国在骨肉瘤的新辅助化疗方面起步较晚,临床应用也不普及和规范,鲜有临床资料及数据支持的化疗方案。因此国内目前尚未见到有关化疗后骨肉瘤影像学改变的报道。本文在复习国内外文献及国内推荐方案^[3]的基础上,提出了以 HDMTX、ADR、IFO 组成的 MMIA 方案,并且将该方案应用于临



图 1 肱骨骨肉瘤。a) 化疗前呈溶骨性破坏,可见骨皮质失去连续性(短箭),软组织肿胀,边界不清(长箭); b) 化疗后病变局部骨皮质连续性恢复(短箭),肿瘤内可见肿瘤钙化及骨化,软组织肿胀消失,边界清晰(长箭)。图 2 股骨下端骨肉瘤。a) 化疗前呈混合性破坏,可见骨膜反应,软组织肿胀,边界不清(箭); b) 化疗后病变钙化及骨化明显,骨膜反应消失,骨皮质恢复连续性,软组织肿胀消失,边界清晰(箭)。

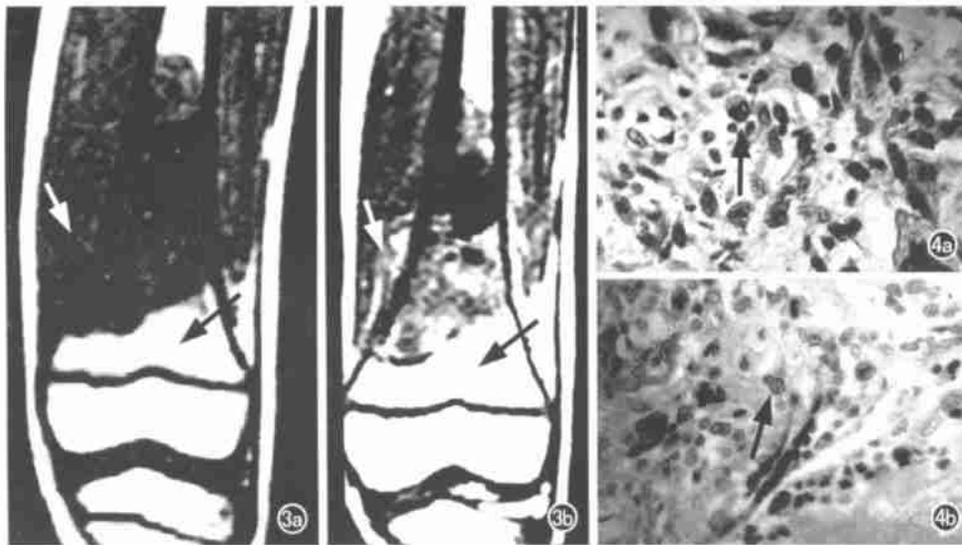


图3 股骨下端骨肉瘤。a) 化疗前MR所见, T₁加权病变呈低信号, 病变与周围软组织边界不清(短箭), 在病变与髌板之间有等高低混杂信号, 髌板未被侵袭(长箭); b) 化疗后MR所见, T₁加权病变呈混杂信号, 病变与周围软组织边界清晰(短箭), 病变与髌板之间的等高低混杂信号消失, 髌板未被侵袭(长箭)。图4 骨肉瘤。a) 化疗前穿刺活检组织学检查, 可见肿瘤细胞(箭); b) 化疗后肿瘤细胞坏死, 视野中可见肿瘤细胞呈空泡状, 核固缩, 失去正常细胞结构(箭)。

床, 发现化疗后骨肉瘤的影像学发生了明显的改变, 并与化疗疗效密切相关。

在术前化疗过程中, 了解和评价疗效是非常重要的, 这与术前化疗疗效是影响骨肉瘤预后的重要因素以及确定术后化疗方案、手术方式的选择有关。目前文献^[4]报道了多种方法, 如X线平片、多普勒扫描、同位素骨扫描、CT、MR等, 尤其是MR三维成像技术的应用, 使肿瘤体积计算成为可能, 国外已应用于临床。但作为最基本的检查方法目前临床上仍以X线平片为首选^[5]。Bacci等^[6]发现影像学的变化主要包括病变密度的增加、肿瘤周围软组织密度减弱、软组织肿块的缩小等, 164例中151例(92%)患者可见到影像学改变, 11例(7%)无改变, 2例患者表现为进行性加重(1%); 79例患者的软组织肿块明显缩小1/3以上, 有20例(12%)软组织肿块缩小超过50%; 影像学的变化与TCNR明显一致。通过对12例骨肉瘤化疗前后X线平片的对比分析, 发现在10例以成骨成分为主的骨肉瘤中, 7例化疗后肿瘤骨钙化及骨化明显, 肿瘤缩小, 骨膜反应消失, 骨皮质恢复连续性, 边界清晰, 软组织肿胀消失, 1例病变区域略缩小, 1例骨肉瘤影像学变化不大, 另1例示肿物增大, 但硬化清晰; 2例溶骨性骨肉瘤, 化疗后肿瘤边缘钙化清晰, 肿物缩小, 但肿瘤内未见肿瘤骨化和钙化。出现上述变化的原因与瘤骨形成的机制有关^[7]。骨肉瘤的主要细胞成分为瘤性的成骨细胞、瘤性的骨样组织和肿瘤骨, 肿瘤细胞分泌的基质将其包埋并连接起来, 形成大小不等、形态各异的片状结构, 即瘤性骨样组织, 后者如有较多的钙盐沉积, 即为瘤骨。有效化疗应用后, 肿瘤细胞坏死, 其分泌的基质减少或消失, 仅剩钙盐沉积组织, 与术后标本中可见到大量钙盐沉积相一致。

通过分析发现化疗后肿瘤边界清晰、骨硬化及钙化、骨膜反应消失、骨皮质恢复连续性、软组织肿胀消失等表现均提示有较高的TCNR。

MR作为骨肉瘤检查和诊断的一项新方法, 可以清楚和真实地显示肿瘤在髓内或周围软组织内的浸润范围。研究证实MR的测量结果与肿瘤标本的测量有很强的一致性^[8]。Shin等^[4]应用三维成像技术对化疗前后骨肉瘤体积的变化及TCNR关系比较的研究发现两者的关系明显一致, 认为可作为评价骨肉瘤化疗疗效的一项指标。对本组3例骨肉瘤化疗前后MR检查结果的对比分析可见化疗后肿瘤缩小, 边缘清晰, T₁加权病变呈不均匀混杂信号, 化疗前存在于在病变周围的等高低混杂信号消失, 髌板保持完整。由于例数较少, 尚难以评价化疗后MR的变化与化疗疗效的关系。

本文通过对12例骨肉瘤化疗前后影像学变化的对比观察及与TCNR的对比分析发现, 仔细分析影像学特征的变化不仅可以提供骨肉瘤化疗有效的有力佐证, 而且可以指导临床确定手术方案及其术后的化疗。有关骨肉瘤化疗后影像学变化与预后的关系, 将随病例数的增加和随访时间的延长予以继续研究和观察。

参考文献

- 徐瑾. 化疗所致恶性骨肿瘤坏死的组织学评估及其意义[J]. 中华骨科杂志, 1999, 19(1): 23.
- 马忠泰. 创造条件, 推进骨肉瘤大剂量化疗的规范化[J]. 中华骨科杂志, 1999, 19(1): 5-6.
- 胡永成. 全国骨肉瘤化疗座谈会纪要[J]. 中华骨科杂志, 1999, 19(1): 7-10.
- Shin KY, M oon SH, Suh JS, et al. Tumor volume change as a predictor of chemotherapeutic response in osteosarcoma[J]. Clin Orthop, 2000, 8(376): 200-208.
- Philip T, Blay JY, Brunat-M entigny M, et al. Osteosarcoma[J]. Br J Cancer, 2001, 84(Suppl): 78-80.
- Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma 2 protocol: an updated report[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(24): 4016-4027.
- 曹来宾, 刘吉华. 骨肉瘤的影像学诊断(一)[J]. 放射学实践, 2001, 16(3): 193-195.
- 许建荣, 吴春根, 杨世坝, 等. 骨肉瘤的影像学 and 病理对照分析[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(4): 261-264.

(2002-08-06 收稿 2002-11-19 修回)