

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.001

· 指南解读 ·

# 2023 年第 2 版《NCCN 恶性骨肿瘤临床实践指南》更新解读

李少利<sup>1</sup>, 董颖<sup>1,2</sup>, 袁瑛<sup>1,2</sup>

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所, 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江 杭州 310009

通信作者: 董颖, E-mail: dongying74@zju.edu.cn

**摘要:** 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 是由美国 32 家顶尖癌症中心组成的非盈利联盟组织, 致力于改善和促进高效和优质的癌症医疗服务。作为全世界范围内最权威的癌症研究机构之一, NCCN 每年定期更新发布临床实践指南, 旨在提供注重实证和讲求共识的癌症管理方案。该指南是目前癌症管理中临床指导和政策的公认标准, 也是医学领域最全面、最常更新的临床实践指南。目前 2023 年《NCCN 恶性骨肿瘤临床实践指南》已更新至第 2 版, 其较 2022 年第 2 版主要在骨巨细胞瘤、骨肉瘤、尤文肉瘤、高肿瘤突变负荷患者的药物治疗及恶性骨肿瘤的放疗原则等方面进行了更新, 本文就新版指南的更新内容进行逐一解读。

**关键词:** 恶性骨肿瘤; 药物治疗; 放疗; NCCN 指南; 指南更新

## Interpretation of updated NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer, version 2. 2023

Li Shaoli<sup>1</sup>, Dong Ying<sup>1,2</sup>, Yuan Ying<sup>1,2</sup>

1. Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Cancer Institute, Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, Ministry of Education, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding to: Dong Ying, E-mail: dongying74@zju.edu.cn

**Abstract:** The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is a non-profit alliance of 32 top cancer centers in the United States, which is committed to improving and promoting efficient and high-quality cancer care services. As one of the most authoritative cancer research institutions in the world, the NCCN regularly updates its clinical practice guidelines every year to provide evidence-based and consensus-based cancer management solutions. NCCN guidelines are not only the consensus standards for clinical decision-making in the field of cancer but also the most comprehensive and frequently updated clinical practice guidelines in the field of medicine. The 2023 NCCN Clinical Practice Guidelines for Bone Cancer has been updated to version 2. 2023. Compared with version 2. 2022, the updated content of this version mainly focused on the drug treatment of giant cell tumor of bone, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and patients with high tumor mutation burden, and the principles of radiotherapy of bone cancer. This article interprets the updated content of the new version of the guidelines.

**Key words:** bone cancer; drug therapy; radiotherapy; NCCN guidelines; update of guidelines

原发恶性骨肿瘤作为罕见的肿瘤, 约占所有恶性肿瘤的 0.2%<sup>[1]</sup>。最新数据显示, 2016 年我国恶性骨肿瘤发病率约 1.87/10<sup>5</sup>, 占所有恶性肿瘤的 0.63%<sup>[2]</sup>。原发恶性骨肿瘤主要包括骨肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤和尤文肉瘤等<sup>[3]</sup>。其中, 骨肉瘤和尤文肉瘤好发于儿童和青少年<sup>[4]</sup>, 而在成人中, 软骨肉瘤是最常见的原发恶性骨肿瘤<sup>[5]</sup>。恶性骨

肿瘤虽在所有恶性肿瘤中占比较低, 但其侵袭进展迅速, 易转移到其他器官, 恶性程度高。2022 年 9 月美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了 2023 年第 2 版《NCCN 恶性骨肿瘤临床实践指南》(简称新版指南), 与 2022 年第 2 版指南 (简称旧版指南) 比较, 主要在骨巨细胞瘤、骨肉瘤、尤文肉瘤、高肿瘤突变负

荷 (tumor mutation burden, TMB) 患者的药物治疗及恶性骨肿瘤的放疗原则等方面进行了更新<sup>[6-7]</sup>。本文就新版指南的更新内容进行逐一解读。

## 1 骨巨细胞瘤的治疗

对于局灶性、病灶可切除的患者,旧版指南中提到:“切除病灶联合有效的辅助治疗已经足够”;基于更新的临床经验<sup>[7]</sup>,新版指南对其做出了细微的调整,认为“上述治疗可能足以解决问题”<sup>[6]</sup>。对于无法进行手术切除的患者,既往指南推荐首选地诺单抗 (denosumab) 和连续栓塞治疗,也推荐干扰素治疗和放疗,以上四者可单独或合并用于治疗。由于干扰素已停产,新版指南在此处及后续的诊疗推荐中都删除了干扰素的相关内容。此外,近期越来越多的研究提示,地诺单抗可能会提高骨巨细胞肿瘤患者的局部复发风险<sup>[8-10]</sup>,还可能引起骨巨细胞瘤的恶性转化<sup>[11-12]</sup>。因此,在新版指南中修改了旧版指南关于地诺单抗的治疗说明,将“对于治疗有效的患者,应该持续用药直至疾病进展”修改为“对于治疗有效的患者,可能需要持续用药”,同时新增说明“长期使用地诺单抗可能与局部复发风险增加有关”。目前关于地诺单抗的最佳持续治疗时间暂无定论。研究发现,停止地诺单抗后,患者随后短期的局部复发率较高<sup>[13]</sup>,而长期治疗也面临着较高的复发及恶性转化的风险。新版指南的这一变化提示,临床上对于骨巨细胞瘤患者,应该谨慎评估确定地诺单抗的治疗疗程。同时也期待有更多的试验进一步探索地诺单抗用于骨巨细胞肿瘤的最佳持续治疗时间,进而更好指导临床上的诊疗。

## 2 骨肉瘤的治疗

低级别骨肉瘤 (原发部位位于髓内+表面,去分化骨旁骨肉瘤除外) 或骨膜骨肉瘤的患者在行广泛切除后,若病理提示高级别,旧版指南中推荐患者进行术后辅助化疗 (2A 类证据),而新版指南将化疗证据级别更新为 1 类证据,参照高级别骨肉瘤的辅助治疗<sup>[6]</sup>。

骨肉瘤的全身治疗中,旧版指南推荐顺铂+多柔比星 (AP) 或大剂量甲氨蝶呤+顺铂+多柔比星 (MAP) 方案,新版指南延续了旧版指南的诊疗推荐,同时新增说明“建议对于 <40 岁且一般状态良好的患者,首选 MAP 方案进行治疗”。这主要是因为先前研究发现,MAP 方案的治疗效果较

目前其他方案较佳<sup>[14]</sup>,且最近一项 3 期临床试验发现,在 40 岁前就已活检确诊骨肉瘤且身体状况良好的患者中,接受 MAP 方案治疗的患者 3 年无事件生存率达 55%,且安全性较好<sup>[15]</sup>,而对于老年患者,大剂量甲氨蝶呤的不良反应发生率较高,在临床上需结合患者自身情况,进一步评估上述 2 种方案的利弊,谨慎做出选择。

## 3 尤文肉瘤的治疗

尤文肉瘤的全身治疗中,既往指南推荐一线治疗 (一线/新辅助/辅助化疗) 首选长春新碱+多柔比星+环磷酰胺和异环磷酰胺+依托泊苷交替 (VDC/IE),其他推荐方案包括长春新碱+多柔比星+异环磷酰胺 (VAI) 和长春新碱+异环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷 (VIDE);新版指南中延续了一线治疗中 VDC/IE 方案的首选推荐,在推荐的 VAI 方案基础上加入放线菌素 D,建议长春新碱+多柔比星+异环磷酰胺+放线菌素 D (VAIA) 和 VIDE 方案作为可选择的一线治疗<sup>[6]</sup>。既往研究发现,接受 VAIA 方案治疗的患者,整体的 5 年无复发生存率高于接受 VAI 方案的患者<sup>[16]</sup>。新版指南在 VAI 方案基础上加入放线菌素 D,进一步肯定了放线菌素 D 在治疗尤文肉瘤中的作用。此外,在尤文肉瘤放疗前的化疗方案推荐中,指南将 VAC/IE 改为 VDC/IE 方案,两个方案所包含药物均为长春新碱+多柔比星+环磷酰胺/异环磷酰胺+依托泊苷交替,这一改变主要是与前文的一线治疗方案名称对应。

尤文肉瘤的二线治疗中,新版指南新增推荐芦比替定 (lurbnectin, 2B 类推荐) 用于某些情况下的治疗,这主要是基于近期发表的一项 2 期临床试验研究结果<sup>[17]</sup>。该研究将芦比替定用于治疗尤文肉瘤复发的患者,结果显示,57.1% 的患者疾病得到控制,患者的临床获益率达到 39.3%,且药物的安全性可控。这提示芦比替定有望成为治疗复发性尤文肉瘤的有效药物。值得注意的是,该试验也发现,与接受该药治疗的小细胞肺癌及卵巢癌患者比较,复发/转移的尤文肉瘤患者出现中性粒细胞减少症及血小板减少症的比例较高,其骨髓抑制更明显。这可能是由于该类患者之前的治疗中包括了更高剂量的诱导化疗方案<sup>[17]</sup>。对此,在新版指南中新增说明“芦比替定的骨髓抑制是可逆的,复发性尤文肉瘤患者在接受该药物治疗时,可考虑使用粒细胞集落刺激因子进行干预”<sup>[6]</sup>。

## 4 高 TMB 患者的晚期治疗

先前治疗失败后疾病进展、无法切除或转移性肿瘤的患者,可通过基因组分析 TMB 情况给予后续治疗:对于高 TMB ( $TMB \geq 10 \text{ mut/Mb}$ ) 的晚期患者(骨巨细胞瘤患者除外),新版指南新增推荐纳武利尤单抗(nivolumab)/伊匹木单抗(ipilimumab)进行治疗<sup>[6]</sup>,这主要是基于 CheckMate-848 的研究结果<sup>[18]</sup>。这是一项随机、开放标签的 2 期临床试验,在美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)年会的口头报告上,其首次报道伊匹木单抗联合纳武利尤单抗能改善既往标准治疗失败的、难治性高 TMB 患者的客观反应率和生存结果,且安全性可控<sup>[18]</sup>。

## 5 放疗原则

体部立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)已广泛被用于非小细胞肺癌和早期肝癌等的治疗中<sup>[16-17,19]</sup>。越来越多的研究发现,对于恶性骨肿瘤肺转移,特别是寡转移和手术不能耐受的患者,SBRT 是很好的治疗选择,SBRT 能够有效局部控制肿瘤,且相对安全<sup>[20-21]</sup>。近期研究中,SBRT 在治疗尤文肉瘤和骨肉瘤远处转移上表现出较好的局部控制率与安全性<sup>[20-24]</sup>,故新版指南在既往推荐采用立体定向放射手术(stereotactic radiosurgery, SRS)的基础上,新增推荐 SBRT,将 SRS/SBRT 作为尤文肉瘤及骨肉瘤远处转移的治疗方法<sup>[6]</sup>。新版指南的修订,进一步肯定了 SBRT 在恶性骨肿瘤远处转移中的应用价值。

对于尤文肉瘤患者的放疗推荐,新版指南删除了“对于化疗后肿瘤缩小 <50% 的患者,考虑增加放疗剂量直至总剂量为 59.4 Gy”这一说明<sup>[6]</sup>。基于此点,指南未作详细解释,笔者查阅资料后分析原因可能如下:尤文肉瘤的高发人群主要是儿童和青少年,随着放疗剂量的增加,其认知、感觉和内分泌异常等后遗症、不育和生长障碍发生的概率更高<sup>[25]</sup>。此外,大剂量的放疗提高了患者继发相关恶性肿瘤的风险<sup>[26-27]</sup>。

## 6 总结

目前恶性骨肿瘤的诊断与治疗仍有不少挑战,临床上药物开发的进展较其他实体肿瘤缓慢,特别是对于复发难治性的恶性骨肿瘤,药物的选择更加局限<sup>[5]</sup>。2023 年第 2 版的《NCCN 恶性骨肿瘤临

床实践指南》根据最新的循证医学证据,在骨巨细胞瘤、骨肉瘤、尤文肉瘤及高 TMB 晚期患者的治疗和恶性骨肿瘤的放疗原则等方面进行了更新,为临床上恶性骨肿瘤患者的诊断与治疗提供了更好的指导<sup>[6]</sup>。值得一提的是,对于恶性骨肿瘤患者,目前临床上主要以手术和放化疗治疗为主,指南中新加入纳武利尤单抗联合伊匹木单抗这一免疫治疗,用于高 TMB 的晚期恶性骨肿瘤患者,为恶性骨肿瘤患者提供了更多选择。期待有更多的临床试验进一步探索更为规范有效的恶性骨肿瘤诊疗方案,相信随着研究的不断深入,会有更多高级别研究证据的出现,给恶性骨肿瘤患者带来新的希望。

### 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA A Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Rojas GA, Hubbard AK, Diessner BJ, et al. International trends in incidence of osteosarcoma (1988-2012) [J]. Int J Cancer, 2021, 149(5): 1044-1053.
- [4] Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(10): 609-624.
- [5] Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021, 32(12): 1520-1536.
- [6] Biermann JS, Hirbe A, Agulnik M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bone Cancer (Version 2. 2023) [EB/OL]. (2022-09-28) [2023-11-17]. [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- [7] Scotto di Carlo F, Whyte MP, Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone [J]. Cancer Lett, 2020, 489: 1-8.
- [8] Chinder PS, Hindiskere S, Doddarangappa S, et al. Evaluation of local recurrence in giant-cell tumor of bone treated by neoadjuvant denosumab [J]. Clin Orthop Surg, 2019, 11(3): 352-360.
- [9] Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1719-1729.
- [10] Chen X, Li HR, Zhu SB, et al. Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant

- cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 256.
- [11] Li HY, Gao JJ, Gao YS, et al. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status and pitfalls[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 580605.
- [12] Tsukamoto S, Righi A, Vanel D, et al. Development of high-grade osteosarcoma in a patient with recurrent giant cell tumor of the ischium while receiving treatment with denosumab[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(11): 1090–1096.
- [13] Mak IWY, Evaniew N, Popovic S, et al. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(15): e127.
- [14] Meltzer PS, Helman LJ. New horizons in the treatment of osteosarcoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22): 2066–2076.
- [15] Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1396–1408.
- [16] Schenker M, Burotto M, Richardet M, et al. Check-Mate 848: a randomized, open-label, phase 2 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors of high tumor mutational burden[C]. *New Orleans: American Association for Cancer Research (AACR)*, 2022.
- [17] Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Dern J, et al. Histology of non-small cell lung cancer predicts the response to stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125(2): 317–324.
- [18] Shinde A, Li R, Kim J, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly[J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(4): 210–219.
- [19] Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, et al. The Current role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4383.
- [20] Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: a potential alternative to resection[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(1): 65–69.
- [21] Mehta N, Selch M, Wang PC, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in the treatment of pulmonary metastases from high grade sarcoma[J]. *Sarcoma*, 2013, 2013: 360214.
- [22] Karimi AM, Campbell SR, Parsai S, et al. Aggressive local control with multisite stereotactic body radiation in metastatic Ewing sarcoma: a literature review and case report[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 951–955.
- [23] Baliga S, Matsui J, Klammer B, et al. Clinical outcomes and efficacy of stereotactic body radiation therapy in children, adolescents, and young adults with metastatic solid tumors[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1133): 20211088.
- [24] Brown LC, Lester RA, Grams MP, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic and recurrent Ewing sarcoma and osteosarcoma[J]. *Sarcoma*, 2014, 2014: 418270.
- [25] Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints[J]. *Cancer Radiother*, 2022, 26(1/2): 59–75.
- [26] Paulino AMC, Fowler BZ. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22(2): 89–101.
- [27] Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(10): 2818–2825.

( 收稿日期 : 2022-11-17 )