

3例临床完全缓解的成人尤文肉瘤转移患者 最终未能提示预后良好

李南 韦兴 陈秉耀

解放军总医院第一附属医院骨肿瘤中心, 全军骨科研究所, 北京 100048

[关键词] 成人尤文肉瘤; 转移; 完全缓解; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.015

中图分类号: R738 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0798-03

尤文肉瘤是儿童中最常见的骨原发性恶性肿瘤, 恶性程度极高, 预后差^[1]。影响尤文肉瘤预后的因素很多, 主要包括诊断时是否存在转移、患者年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤对化疗的反应、血浆乳酸脱氢酶水平及手术边界及是否放疗等^[2-5]。有转移的成人(>18岁)尤文肉瘤患者预后最差, 其5年总生存率(OS)为10%~22.1%, 5年无瘤生存率为0~11%^[2,6]。

对于有转移的成人尤文肉瘤患者的治疗非常有挑战。目前, 新辅助化疗已经成为治疗的肉瘤标准方法^[1]。判断这部分患者的预后及决定化疗方案的关键因素取决于肿瘤对于化疗的反应。很多研究报道, 在尤文肉瘤的治疗过程中, 临床完全缓解或病理学检查示肿瘤对化疗有良好的组织学反应, 是提示预后良好的因素^[3-4,7]。

我们近期治疗了3例有转移的成人尤文肉瘤患者, 均经过术前化疗取得完全缓解, 组织学反应良好, 术后接受了足够疗程的化疗, 化疗结束时复查仍为完全缓解。但是均在第一个随访周期内(3个月)再次转移, 而局部没有复发的

证据。本研究回顾分析了这3例患者的治疗经验及体会。

1 资料和方法

2010年1月—2013年2月解放军总医院第一附属医院骨肿瘤中心治疗的患者中, 共有3例有转移的成人尤文肉瘤患者, 经术前化疗取得了临床完全缓解。患者均为>18岁的成年人, 就诊时均发现有双肺多发转移(图1A), 均进行术前穿刺活检病理学证实为尤文肉瘤。即刻开始PICC置管化疗, 化疗方案采用VAC/IE方案3~4疗程。根据患者的临床表现及肺部CT影像学评估, 患者化疗后完全缓解(图1B)。患者1行肿瘤广泛切除, 患者2行肿瘤微波灭活, 患者3拒绝手术治疗。手术治疗的2例患者, 术后病理证实肿瘤的坏死率分别为100%及90%。全部3例患者均接受调强适形放疗。术后或放疗后, 患者继续接受VAC/IE方案化疗12~14个疗程, 化疗间隔3周。术后辅助化疗期间, 每3个月复查原发部位MRI, 肺部CT及全身骨扫描, 全部化疗结束时检查未发现肿瘤局部复发及远处转移的证据(图1C)。患者的详细资料见表1。

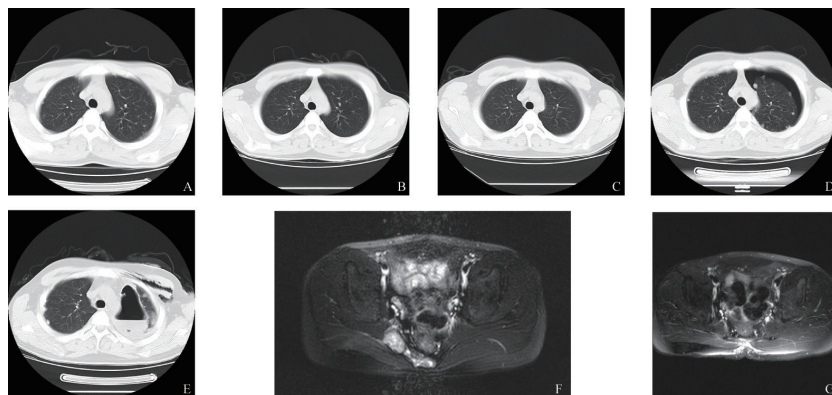


图1 一位19岁的男性骶骨尤文肉瘤患者

Fig. 1 A 19 years old male with sacral Ewing sarcoma

A: Multiple pulmonary metastases at diagnosis. B: The metastases vanished after preoperative chemotherapy. C: Twelve courses of VAC/IE were performed after surgery and complete remission was achieved at the end of chemotherapy. D: The patient felt suffocated 2 months later and CT scan showed multiple pulmonary re-metastases with left pneumothorax. E: The secondary chemotherapy had no effect and pleural effusion occurred. F: MRI imaging showed primary tumor before definitive surgery. G: No local recurrence at the time of pulmonary re-metastases.

表 1 患者临床资料

Tab. 1 Clinical characteristics of patients

Item	Case 1	Case 2	Case 3
Gender	M	M	F
Age/year	19	24	21
Site of Primary Tumor	Sacrum (S4,5)	Ilium	Lumbar vertebra (L4,5)
Metastasis at Diagnosis	Lung	Lung	Lung
Biopsy	Ewing's Sarcoma	Ewing's Sarcoma	Ewing's Sarcoma
Preoperative Chemo & Cycles	VAC/IE 3	VAC/IE 4	VAC/IE 4
Response to Preop Chemo	CR	CR	CR
Surgery	Wide resection	Microwave ablation and reconstruction	No surgery
Necrotic Rate of Tumor	100%	>90%	N/A
Radiotherapy	Yes	Yes	Yes
Postoperative Chemo & Cycles	VAC/IE 12	VAC/IE 12	VAC/IE 14
Chemo Intervals	3 weeks	3 weeks	3 weeks
At the end of Chemo	CR	CR	CR
Intervals to Re-metastasis	2 Months	3 Months	3 Months
Site of Re-metastasis	Lung	Lumber vertebra	Lung
Local Recurrence	No	No	No
Secondary Chemo & Cycles	VAC/IE 2 VACD/IE 4 Topotecan 2	VACD/IE 2	VACD/IE 3
Survivals	21 Months	19 Months	26 Months

2 结 果

患者1化疗结束后2个月感胸闷憋气, 拍片提示左侧气胸, 肺部CT提示双肺多发转移(图1D), 复查骶骨MRI未见局部复发证据(图1G)。给予VAC/IE方案化疗2个疗程, 随后应用VACD/IE(加用放线菌素D)继续化疗4个疗程, 期间加用拓扑替康2次。肿瘤未能得到控制, 气胸反复发作, 胸水形成(图1E), 肿瘤再次转移4个月后死亡。患者2化疗结束后3个月复查, 原发部位及肺部未发现复发的证据, 全身骨扫描及腰椎MRI提示L1椎体转移。应用VACD/IE方案化疗2个疗程, 临床表现及影像学检查提示腰椎病变进行性加重。患者放弃治疗, 2个月后死亡。患者3化疗结束后3个月复查, 双肺再次多发转移, 但无局部肿瘤复发的证据。给予VACD/IE方案化疗3个疗程后, 肿瘤未能得到控制, 患者2个月后死亡。

3 讨 论

有转移的成人尤文肉瘤患者预后极差。Mayo 临床中心对36例有转移的成人尤文肉瘤患者进行的回顾性研究中, 4年总生存率及无瘤生存率分别为20%及11%^[2]。Paulino等^[6]报道的一组30例有转移的尤文肉瘤患者5年生存率为22.1%。MD Anderson肿瘤中心1项对77例尤文肉瘤患者的研究中指出, 年龄大于14岁是提示预后不良的独立影响因素^[4]。臧杰等^[8]报道的78例尤文肉瘤患者的回顾性分析中, 年龄小于20岁提示预后良好。与此同时, 多家肿瘤中心报道没有转移的儿童尤文肉瘤患者的5年生存率可以高达60%~75%^[3-4,7,9-10]。因此, 诊断时存在转移是提示尤文肉瘤预后不良最重要的因素, 成人患者同样提示预后不良。

我们报道这3例有转移的成年肉肉瘤患者, 通过术前化疗, 均获得了临床完全缓解, 其中2例组织学肿瘤坏死率非常满意。手术治疗后, 均接受了局部放疗。术后按时按序化疗, 术后化疗时间13~18个月, 化疗期间肿瘤控制满意, 没有局部复发及远处转移的证据。因此这3例患者在有转移的成人尤文肉瘤这种预后极差的肿瘤中, 应属于预后较好的人群。但是令患者及医师非常沮丧的是, 全部3例患者在全部化疗结束后的第一个复查周期(3个月)内再次出现转移, 且对继续治疗的反应极差, 最终不治。因此对于有转移的成人尤文肉瘤患者, 按常规治疗结束后, 即使仍然处于临床完全缓解, 并不一定提示预后良好。

2013年的NCCN肿瘤治疗指南及一些报道提到对于转移及难治的尤文肉瘤, 加用放线菌素D及拓扑替康可以使患者获益^[11]。我们只是在出现再次转移后的拯救化疗方案中应用了这2种药物, 并没有获得满意的效果。美国儿童肿瘤协作组(COG)最近的1项对于587例50岁以下尤文肉瘤患者进行的前瞻性随机对照研究表明, 在VAC/IE方案的化疗中, 将化疗间隔由3周缩短至2周, 可以使得5年无瘤生存率由65%提高至73%, 并且不会导致更多的毒副作用^[9]。鉴于尤文肉瘤骨髓来源的性质, 借鉴血液肿瘤治疗的成功经验, 近年也有报道将大剂量化疗后干细胞移植应用于尤文肉瘤的治疗, 但疗效仍有争议^[12-14]。

还有很多关于尤文肉瘤靶向治疗的研究及报道, 目前研究的热点是胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)拮抗剂, I/II期临床试验已经显示有效^[15]。另一个靶点是mTOR通路, mTOR抑制剂同样在特定的尤文肉瘤患者中

取得了满意的疗效^[16]。Ray等^[17]研究了有转移的肉瘤患者的目前的治疗方案,认为目前主要采用固定次数的化疗,取得好的结果后就采取观察等待(watchful waiting)的方法,直到出现转移或复发,多数患者预后差。他们认为这样的治疗方法过于消极,借鉴目前一些在其他实体瘤中获得的成功经验,他们推荐应用靶向药物进行维持治疗或长期治疗。

有转移的成人尤文肉瘤患者治疗异常困难,通过我们这3例患者的经验,即使获得完全临床缓解及良好的肿瘤组织学反应,但预后仍然很差。这种治疗的失败对患者、家属及医师造成的打击很大。所以对于获得临床完全缓解的有转移的成人尤文肉瘤患者,除了常规治疗方案外,即使没有复发及转移的证据,仍然需要更加积极的进一步的治疗,而不能采用观察等待的方法。

[参 考 文 献]

- [1] 徐万鹏,冯传汉. 骨科肿瘤学(第二版) [M] . 2nd,北京:人民军医出版社,2008: 248-254.
- [2] AHMED S K, ROBINSON S I, OKUNO S H, et al. Adult ewing sarcoma: Survival and local control outcomes in 36 patients with metastatic disease [J/BD] . Am J Clin Oncol, 2013 [Epub ahead of print] .
- [3] ARPACI E, YETISYIGIT T, SEKER M, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors in adults: multicentric study of the anatolian society of medical oncology [J] . Med Oncol, 2013, 30(1): 469.
- [4] L Ó PEZ GUERRA J L, M á RQUEZ-VEGA C, RAM í REZ-VILLAR G L, et al. Prognostic factors for overall survival in paediatric patients with Ewing sarcoma of bone treated according to multidisciplinary protocol [J] . Clin Transl Oncol, 2012,14(4):294-301.
- [5] LEE J A, KIM D H, CHO J, et al. Treatment outcome of Korean patients with localized ewing sarcoma family of tumors: a single institution experience [J] . Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(6):776-782.
- [6] PAULINO A C, MAI W Y, TEH B S. Radiotherapy in Metastatic ewing sarcoma [J] . Am J Clin Oncol, 2012 [Epub ahead of print] .
- [7] PURI A, GULIA A, JAMBHEKAR N A, et al. Results of surgical resection in pelvic ewing's sarcoma [J] . J Surg Oncol, 2012, 106(4): 417-422.
- [8] 臧杰,郭卫,杨荣利,等. 骨原发尤文肉瘤预后相关的因素分析 [J] . 中华外科杂志, 2010, 48(12): 896-899.
- [9] WOMER R B, WEST D C, KRAILO M D, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J] . J Clin Oncol, 2012, 30(33): 4148-4154.
- [10] GORLICK R, JANEWAY K, LESSNICK S, et al. Children's oncology group's 2013 blueprint for research: Bone tumors [J] . Pediatr Blood Cancer, 2012 [Epub ahead of print] .
- [11] KEBUDI R, CAKIR F B, GORGUN O, et al. A modified protocol with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for recurrent/progressive ewing sarcomafamily tumors [J] . Pediatr Hematol Oncol, 2013, 30(3):170-177.
- [12] LAMM W, RABITSCH W, KÖSTLER W J, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with metastatic sarcoma of the Ewing family: a single centre experience [J] . Wien Klin Wochenschr, 2013 [Epub ahead of print] .
- [13] AVRAMOVA B, JORDANOVA M, KONSTANTINOV D, et al. Comparison of the treatment results after conventional and myeloablative chemotherapy in patients with poor prognosis Ewing's sarcoma family tumors-single center experience [J] . J BUON, 2011,16(3): 551-556.
- [14] ROSENTHAL J, PAWLOWSKA A B. High-dose chemotherapy and stem cell rescue for high-risk Ewing's family of tumors [J] . Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(2):251-262.
- [15] KELLEHER F C, THOMAS D M. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours [J] . Clin Sarcoma Res, 2012, 2(1):6.
- [16] SUBBIAH V, KURZROCK R. Ewing' s sarcoma: overcoming the therapeutic plateau [J] . Discov Med, 2012, 13(73): 405-415.
- [17] RAY-COQRAD I, LE CESNE A. A role for maintenance therapy in managing sarcoma [J] . Cancer Treat Rev, 2012, 38(5): 368-378.

(收稿日期: 2014-04-17 修回日期: 2014-08-17)