

新辅助化放疗和姑息性化疗在晚期胸腺肿瘤中的应用进展

贾佳^{1,2}, 李月敏¹

¹解放军第309医院 放疗科, 北京 100091; ²河北北方学院 研究生部, 河北张家口 075000

摘要: 胸腺瘤是一类具有广谱生物学行为的罕见肿瘤。对局部晚期胸腺瘤采用新辅助化放疗, 可缩小肿瘤或降低分期, 提高手术完整切除率。对于无手术指征或远处转移的胸腺瘤给予姑息性化放疗, 有助于延长生存期和提高生活质量。最为广泛使用的化疗方案是以顺铂和蒽环类药物为基础的联合方案。近年来陆续尝试新一代化疗药物, 包括紫杉醇、多西他赛、卡培他滨、吉西他滨和培美曲赛等, 均显示一定疗效。

关键词: 胸腺瘤; 新辅助化疗; 同步化放疗; 姑息性化疗

中图分类号: R 736.3 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)11-1160-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.11.027

网络出版时间: 2015-07-17 10:30

网络出版地点: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150717.1030.006.html>

Neoadjuvant and palliative chemotherapy in advanced and metastatic thymoma and thymic carcinoma

JIA Jia^{1,2}, LI Yuemin¹

¹Department of Radiation Oncology, The 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China; ²Department of Postgraduate, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Corresponding author: LI Yuemin. Email: liyuemin224@sina.com

Abstract: Thymoma is a rare tumor with a broad spectrum of biological behavior. For locally advanced thymoma, neoadjuvant chemoradiotherapy can reduce tumor staging and improve surgical resection rate. For unresectable advanced thymomas or metastatic thymomas, palliative radiotherapy and chemotherapy can prolong survival and improve quality of life. The most widely used chemotherapy regimen is cisplatin and marcellomycin drug-based combination chemotherapy scheme. In recent years, a new generation of chemotherapeutic drugs has been tried continually in clinic, including paclitaxel, docetaxel, capecitabine, gemcitabine and alimta, which show a certain therapeutic effect.

Keywords: thymoma; neoadjuvant chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; palliative chemotherapy

胸腺瘤(thymic tumor, TT)和胸腺癌(thymic carcinoma, TC)是一类具有广谱生物学行为的罕见肿瘤, 生物学行为可以是相对惰性, 也可以是高度侵袭性^[1]。大部分TT是惰性肿瘤, 临床I/II期可通过手术或放疗治愈, 仅有一小部分易局部复发或沿胸膜播散。TC大部分具有很强的侵袭性, 且倾向于远处转移, 包括淋巴结转移、肺内转移、骨转移和肝转移等。完整手术切除是TT和TC的首选治疗方案^[2]。一般I/II期的TT手术切除效果甚佳, I期5年和10年生存率分别为100%和95%, II期分别为91%和81%, III期分别为74%和46%, IV期5年生存率<25%^[3]。对无法手术切除的患者, 通过新辅助化放疗, 可有效缩小肿瘤, 使潜在的、不可切除的肿瘤成为可切除的肿瘤。而已发生远处转移或局部晚期不可切除的患者, 可行放疗和姑息性化疗, 以改善患者生活质量, 延长患者生存时间。本文主要

讨论新辅助化放疗和姑息性化疗在局部晚期和转移复发的TT/TC中的临床研究进展。

1 新辅助治疗

TT对化疗和放疗较敏感, 约2/3的患者有效, 完全缓解率可达1/3^[4]。根据2015年美国国立综合癌症网络NCCN(<http://www.nccn.org>)指南, 新辅助化疗或诱导化放疗后手术切除是治疗III/IV A期(Masaoka分期)TT患者的金标准^[5]。

1.1 新辅助化疗 早期的单药化疗有效率为0~46%, 而联合化疗方案有效率为32%~92%^[5]。因此, 近年来联合化疗常用于局部晚期TT和TC的新辅助化疗, 通常采用以铂类和(或)蒽环类药物为主的方案^[6-7]。近年来, 临床上尝试采用新一代化疗药物如紫杉类药物联合铂类等进行新辅助化疗, 也取得了较好的疗效^[8-9]。

Park等^[8]采用新辅助化疗治疗27例局部晚期TT患者(III期8例, IV A期17例, IV B期2例), 男16例, 女11例, 中位年龄54(15~68)岁。根据WHO 2004年病理组织学分型, B1+B2型1例, B2型4例, B2+B3型1例, B3型3例, C型18例。采用顺铂和多西他赛联合化疗方案, 经过3~4个周期新辅助化疗, 17例PR, 10例SD, 新辅助化疗有效率为63%。19例接受手术切除, 其中15例R0切除, 2例

收稿日期: 2015-05-11

基金项目: 吴阶平医学基金资助项目(320.6750.14296); 北京市首都临床特色应用研究项目(Z121107001012060)

Supported by the Clinical Characteristic Program of Beijing(Z121107001012060)

作者简介: 贾佳, 女, 在读硕士。研究方向: 恶性肿瘤的基础和临床研究。Email: jiajia_361@163.com

通信作者: 李月敏, 女, 博士, 主任。Email: liyuemin224@sina.com

R1切除, 2例R2切除, 新辅助化疗后手术完整切除率达到78.9%。该研究中位随访时间42.6个月, 经过新辅助化疗后行完整切除的患者4年总体生存率(overall survival, OS)与无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别为92.9%与50.3%, 未完整切除的患者4年OS和PFS分别为62.2%与31.2%。全组患者4年OS与PFS分别为79.4%与40.6%。

Kunitoh等^[10]采用PAE(顺铂+阿霉素+依托泊苷)方案对23例局部晚期胸腺瘤患者进行新辅助化疗。男17例, 女6例, 中位年龄56(28~70)岁。10例淋巴细胞型为主型, 6例上皮细胞型为主型, 4例混合型, 1例梭形细胞型。21例经过2~4个周期新辅助化疗, 13例达PR(有效率61.9%), 1例PD, 7例SD。新辅助化疗后13例行手术切除, 其中9例为R0切除, 4例为R1和R2切除, 手术完整切除率为69.2%; 8例未行手术切除。经新辅助化疗后手术切除的患者5年和8年PFS分别为46%和36%, 5年和8年OS分别为91%和73%; 而未经手术切除的患者5年和8年PFS分别为39%和26%, 5年和8年OS分别为79%和63%。

Ishikawa等^[11]采取CAMP方案(顺铂+阿霉素+泼尼松+环磷酰胺)治疗了11例IV期胸腺瘤患者。其中男8例, 女3例, 中位年龄46.6(24~63)岁, IV A期9例, IV B期2例。根据WHO 2004年病理组织学分型, B2型7例, B3型3例, B3/C型1例。3例直接手术治疗, 8例接受新辅助化疗。经过4个周期的联合化疗, 6例达PR, 有效率为75%。新辅助化疗后7例行手术切除, 4例为R0切除, 3例为R1和R2切除。手术完整切除率达到57.1%。3例直接手术切除的患者1例R0切除, 2例为R1和R2切除, 手术完整切除率为33.3%。5年OS为81%, 10年OS为40.6%。

Yokoi等^[12]治疗了17例局部晚期TT患者, 其中男9例, 女8例, 中位年龄57(25~72)岁, III期4例, IV A期9例, IV B期4例。根据WHO 2004年病理组织学分型, B2型14例, B3型3例。14例行术前新辅助化疗, 另3例直接手术切除。新辅助化疗方案CAMP[顺铂20 mg/(m²·d), 静脉注射(IV)], 连续1~4 d用药; 多柔比星40 mg/(m²·d), IV, 仅第1天用药; 甲泼尼龙1 000 mg/(m²·d), IV, 连续1~4 d用药, 500 mg/d, 第5~6天用药。每21~28 d重复给药。2~4个周期后, 1例CR, 12例PR, 有效率92.9%。9例新辅助化疗后可行手术切除, 2例R0, 1例R1, 6例R2, 手术完整切除率为22.2%。中位生存期56.2个月, 中位PFS为34.1个月, 5年OS达80.7%。

其他新辅助化疗方案还包括PAC(顺铂, 阿霉素和环磷酰胺)和ADOC(顺铂, 阿霉素, 环磷酰胺和长春新碱)方案^[2,13-15]。多个研究表明^[6,8-10,12], 以铂类和蒽环类药物为基础的新辅助化疗方案对胸腺肿瘤具有很好的耐受性和满意的疗效。紫杉类药物等新一代化疗药物并没有提高化疗的有效率^[8,16]。通常术前新辅助化疗2~4个周期, 个别患者可以获得完全缓解, 25%~92%的患者可以获得部分缓解^[6,8-12,16-17]。新辅助化疗后病灶完全切除率为22%~80%, 部分病例为不完全切除, 术后需要放疗和化疗^[6,8-12,16-17]。总体5年生存率为69%~91%^[8-11,16-17]。

1.2 新辅助化放疗 同步化放疗作为局部晚期肿瘤的术前治疗手段较单纯的辅助化疗可以进一步提高近期疗效, 使更多的局部晚期无法手术的肿瘤得到彻底的切除。

王常禄等^[16]采用同步化放疗方案治疗了33例III期浸润型TT和TC患者。男20例, 女13例, 中位年龄50(21~70)岁, 临床病理分型: B2型2例, B3型8例, 胸腺癌23例(其中类癌2例)。化疗采用顺铂(35 mg/m²)和多西他赛(65 mg/m²)联合方案化疗, 每28 d为1个周期。放疗采取三维适形或调强放疗技术, 放疗剂量为40 Gy/20次。1例CR, 25例PR, 有效率85.7%。在取得缓解的26例中, 21例行手术切除, 7例(33%)获得病理CR。18例R0切除, 完全切除率85.7%。放化疗后仍无法手术切除的患者继续给予放疗至总剂量达到60 Gy。中位随访时间22个月, 33例3年OS为60%, TT和TC的3年OS分别为78%和52%。主要不良反应为骨髓抑制, 13例达到3/4级, 主要治疗失败是远处转移(约43%, 9/21)。

Korst等^[18]对22例晚期胸腺瘤患者进行新辅助化放疗治疗。男17例, 女5例, 中位年龄为51(18~78)岁。其中21例完成治疗, I期2例, II期4例, III期12例, IV A期1例, IV B期2例。根据WHO组织分型标准: A型2例, AB型2例, B1型1例, B2型3例, B3型6例, C型7例。经过2个周期的顺铂(50 mg/m²)+依托泊苷(50 mg/m²), 同步给予45 Gy的放疗, 21例进行彻底化放疗, 17例R0切除, 3例R1切除, 1例R2切除。有效完整切除率达80.9%。在术后的17例R0中, 6例继续化疗, 10例进一步观察, 1例死亡。中位随访27(0~64)个月, 术后无复发。患者5年PFS、OS分别为83%、71%。9例患者发生不良反应, 主要表现为4级血小板减少症和心搏骤停。

Wright等^[17]治疗了9例TT和1例TC患者, 男3例, 女7例, 中位年龄51.4(34~66)岁, 其中III期7例, IV A期3例。临床病理分型: A1型1例, B1型1例, B3型7例, C型1例。新辅助化放疗放疗剂量为40~45 Gy。采取顺铂(33 mg/m²)和依托泊苷(100 mg/m²)联合化疗方案。4例PR, 有效率40%。缩小病灶后行手术切除, 8例R0切除, 2例R1切除, 手术完整切除率达80%。5年生存率为69%。在随访的41个月中, 3例复发, 及时化放疗后行完整切除; 2例出现术后并发症, 1例经胸膜切除术后心包阻塞, 另外1例出现急性呼吸窘迫综合征。

Bretti等^[2]对33例临床评估无法手术切除的III/IV期恶性胸腺瘤患者进行新辅助化放疗, 25例采用(阿霉素、顺铂、长春新碱和环磷酰胺)新辅助化疗, 8例接受新辅助放疗。33例中, 17例接受手术切除, 其中12例达R0切除, 手术完整切除率达70.5%, 术前未放疗的患者给予术后放疗, 靶区剂量为45~60 Gy。新辅助治疗后完整切除患者的中位PFS为56.9(19.2~94.5)个月, 未完整切除的中位PFS为11.9个月。在经过新辅助治疗后, III期患者的完整切除率从46%上升到65%, IV期完整切除率从0上升到20%。术后主要并发症: 白血病2例, 放射性肺炎1例, 其中包括化疗后充血性心力衰竭, 化疗复发后肝损伤1例。

同步化放疗相对于单纯术前化疗,无论在近期疗效和完整切除率方面均具有明显优势,甚至可以达到33%的病理完全缓解。在远期生存方面也显示较好的结果。即便化疗后仍然无法手术的患者也可以继续给予根治剂量的放疗,达到较好的肿瘤控制,主要的失败方式仍是远处转移。

2 姑息性化疗

对于晚期不能行手术切除或不完整切除、复发风险高及已复发的患者,术后化疗和放疗是必要的。对于无手术指征,姑息性化疗能减轻患者症状,有助于延长生存期和提高生活质量。对于胸腺肿瘤的姑息治疗尚无明确的一线治疗方案。最为广泛使用的化疗方案以顺铂为基础的联合方案。近年来陆续尝试新一代化疗药物,包括紫杉醇、多西他赛、卡培他滨、吉西他滨和培美曲赛等药物,均显示一定疗效^[19-26]。

Inoue等^[19]对51例浸润型TT组(18例)和TC组(33例)患者采用CarboAMR方案(卡铂+氟柔比星)进行姑息化疗。其中TT组男11例,女7例,中位年龄64(44~76)岁,临床病理分型:A型2例,B1型3例,B2型7例,B3型6例;TC组男24例,女9例,中位年龄68(39~78)岁。经4个周期化疗后进行评估,TT组3例PR,其有效率为16.7%,而TC组10例PR,其有效率为30.3%,两组有效率为25.5%。在随访的24个月中,TT组中位PFS和MST分别为7.6个月和58个月,TC组中位PFS和MST分别为7.6个月和27.3个月,≤65岁1年OS为92%,>65岁1年OS为81%,男性1年OS为80%,女性1年OS为100%。A型、B1型、B2型、B3型和C型1年OS分别为100%、67%、100%、100%和82%。最常见的3/4级血液毒性反应主要为中性粒细胞减少。

Hirai等^[27]采用卡铂联合紫杉醇化疗方案治疗了39例局部晚期胸腺瘤患者。男23例,女16例,中位年龄63(36~84)岁,其中Ⅲ期3例,ⅣA期10例,ⅣB期26例。经过6个周期化疗,1例CR,13例PR,有效率达35.9%。中位PFS为8.1个月,1年和2年OS分别为85%和71%。主要不良反应是3/4级血液毒性反应,其中包括中性粒细胞减少,中性粒细胞减少性发热和关节痛等。

Okuma等^[22]对9例TC患者采用顺铂联合伊立替康方案化疗,男6例,女3例,中位年龄56(44~73)岁,ⅣA期2例,ⅣB期7例,经1~6个周期化疗,5例PR,有效率达55.6%。中位生存期为33.8个月,中位PFS为7.9(0.7~18.5)个月,1年OS为77.7%,2年OS为55.6%。2例(22.2%)患者发生3/4级非血液毒性反应,没有毒性反应引起的死亡事件以及中性粒细胞减少性发热。

Palmieri等^[25]对12例TT和3例TC患者进行姑息治疗。男10例,女5例,中位年龄63(43~77)岁。卡培他滨650 mg/m²,口服,2次/d,连用1~4 d,吉西他滨1 000 mg/m²,Ⅳ,第1~8天用药,21 d为1个周期。经过6个周期的化疗,3例CR,3例PR,有效率40%。在中位随访的22(8~28)个月中,中位PFS为11(3~17)个月,1年与2年OS分别

为80%与67%。15例患者均发生了中性粒细胞减少、贫血和血小板减少等不良反应。最常见的3级毒性反应为中性粒细胞减少。

3 结语

新辅助化放疗较单纯新辅助化疗表现出更大的优越性,手术完全切除率更高,可以提高患者的远期生存。因此,对于Ⅲ/Ⅳ期胸腺瘤或胸腺癌患者在全身状况允许的情况下,尽可能采用术前化放疗。对于新辅助化疗后手术未完整切除的患者也需要补充术后放疗以提高局部控制率和远期生存率。对于无法手术切除的局部晚期胸腺瘤或转移性胸腺瘤,可以通过姑息放化疗改善生活质量,延长生存期。

参考文献

- 1 王彬,王波,张连斌,等. 58例胸腺瘤的外科治疗及临床分析[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(6): 561-564.
- 2 Brett S, Berruti A, Lodo C, et al. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma [J]. Lung Cancer, 2004, 44(1): 69-77.
- 3 Kim DJ, Yang WI, Choi SS, et al. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review [J]. Chest, 2005, 127(3): 755-761.
- 4 Loehrer PJ, Jirutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial [J]. Cancer, 2001, 91(11): 2010-2015.
- 5 Berardi R, De Lisa M, Pagliarotta S, et al. Thymic neoplasms: an update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4): 495-506.
- 6 Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma. A French experience [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(6): 893-897.
- 7 Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2012, 12(5): 685-695.
- 8 Park S, Ahn MJ, Ahn JS, et al. A prospective phase II trial of induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin for Masaoka stage III/IV thymic epithelial tumors [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(7): 959-966.
- 9 Rena O, Mineo TC, Casadio C. Multimodal treatment for stage IVA thymoma: a proposible strategy [J]. Lung Cancer, 2012, 76(1): 89-92.
- 10 Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al. A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9606) [J]. Br J Cancer, 2010, 103(1): 6-11.
- 11 Ishikawa Y, Matsuguma H, Nakahara R, et al. Multimodality therapy for patients with invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: the potential role of extrapleural pneumonectomy [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(3): 952-957.
- 12 Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(1): 73-78.
- 13 Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma [J]. Ann Intern Med, 1998, 129(2): 100-104.

- 14 Berruti A, Borasio P, Gerbino A, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas : a single institution experience [J] . Br J Cancer, 1999, 81 (5) : 841-845.
- 15 Jacot W, Quantin X, Valette S, et al. Multimodality treatment program in invasive thymic epithelial tumor [J] . Am J Clin Oncol, 2005, 28 (1) : 5-7.
- 16 王常禄, 吕长兴, 高兰婷, 等. 同步放化疗诱导后手术切除治疗侵袭性Ⅲ期胸腺肿瘤: 前瞻性Ⅱ期临床研究 [J] . 肿瘤, 2015 (2) : 190-196.
- 17 Wright CD, Choi NC, Wain JC, et al. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors [J] . Ann Thorac Surg, 2008, 85 (2) : 385-389.
- 18 Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors : a phase II, multi-institutional clinical trial [J] . J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147 (1) : 36-44.
- 19 Inoue A, Sugawara S, Harada M, et al. Phase II study of Amrubicin combined with carboplatin for thymic carcinoma and invasive thymoma : North Japan Lung Cancer group study 0803 [J] . J Thorac Oncol, 2014, 9 (12) : 1805-1809.
- 20 Song Z. Chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin for relapsed advanced thymic carcinoma [J] . J Thorac Dis, 2014, 6 (12) : 1808-1812.
- 21 Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma [J] . J Clin Oncol, 2011, 29 (15) : 2060-2065.
- 22 Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y, et al. Cisplatin and irinotecan combination chemotherapy for advanced thymic carcinoma : evaluation of efficacy and toxicity [J] . Lung Cancer, 2011, 74 (3) : 492-496.
- 23 Furugen M, Sekine I, Tsuta K, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer [J] . Jpn J Clin Oncol, 2011, 41 (8) : 1013-1016.
- 24 Agatsuma T, Koizumi T, Kanda S, et al. Combination chemotherapy with doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, and Platinum compounds for advanced thymic carcinoma [J] . J Thorac Oncol, 2011, 6 (12) : 2130-2134.
- 25 Palmieri G, Merola G, Federico P, et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs) [J] . Ann Oncol, 2010, 21 (6) : 1168-1172.
- 26 Igawa S, Murakami H, Takahashi T, et al. Efficacy of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for unresectable thymic carcinoma [J] . Lung Cancer, 2010, 67 (2) : 194-197.
- 27 Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma : WJOG4207L [J] . Ann Oncol, 2015, 26 (2) : 363-368.