

阿帕替尼治疗大腿腺泡状软组织肉瘤肺转移 1 例报道

A Case of Thigh Alveolar Soft Tissue Sarcoma with Pulmonary Metastasis Treated with Apatinib
WU Qin, LI Guang-ming, HU Xin, et al.

吴 琴^{1,2}, 李光明², 胡 欣², 李 婷¹

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 南充市中心医院, 四川 南充 637000)

主题词:腺泡状软组织肉瘤;阿帕替尼;肺转移;病例报告
中图分类号:R734.2 **文献标识码:**B
文章编号:1671-170X(2017)06-0557-03
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B020

腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft tissue sarcoma, ASPS)是一种组织来源不明、细胞呈腺泡样或器官样排列的软组织恶性肿瘤。ASPS 是一类罕见的软组织肉瘤类型,治疗上一般以手术为主,辅以术后放化疗,国内外关于靶向药物治疗的报道罕见。2015 年 10 月 12 日我科收治 1 例大腿 ASPS 伴双肺转移的患者,服用阿帕替尼片治疗,疗效显著,现报道如下。

1 病例资料

患者,男性,18 岁。2015 年初患者发现右侧大腿外侧出现一“硬块”,局部无红肿热痛、无压痛,未诊治。2015 年 5 月患者感胸闷,无发热、咳嗽、咳痰等,我院门诊行胸部 CT 示:双肺可见散在多发直径约 0.3~1.2cm 的结节样稍高密度影,以双下肺为重,边界清楚;纵隔和心影居中,其内可见多发肿大淋巴结。初步考虑为:①转移性肿瘤;②肉芽肿性病变;③其他。至四川大学华西医院就诊,行 PET/CT 示:①双肺多发结节为肿瘤转移;②右侧股外侧肌群肌间隙内病灶为原发性肿瘤可能。于 2015 年 6 月 10 日行右大腿外侧包块扩大切除术,术后病检提示:腺泡状软组织肉瘤。免疫组化:肿瘤细胞呈 TFE-3(+),PCK(-),desmin(灶性),myogenin(-),S-100(-),SMA

(-),HMB45(-),EMA(-),Ki-67(MIB-1)阳性率 8%。组织化学染色:酶消化后 PSA 染色见可疑晶体。FISH 检测结果:TFE-3 基因异位。2015 年 7 月 10 日我院复查胸部 CT 示:双肺可见散在多发直径约 0.4~1.2cm 的结节样稍高密度影,以双下肺为重,边界清楚;纵隔内可见多发肿大淋巴结。对比 2015 年 5 月 CT 片,双肺病灶增多增大。2015 年 7 月 15 日开始给予术后 MAID 方案:多柔比星(ADM)、异环磷酰胺(IFO)及氮烯米胺(DTIC)化疗 2 个周期。2015 年 9 月 1 日我院复查胸部 CT 示:双肺见多发、边界清晰、大小不等的类圆形结节影,最大者约 1.4cm×1.4cm,以双肺下叶为著,纵隔见少量淋巴结显示。双肺结节较 2015 年 7 月 CT 片增多增大。化疗后病情进展,效果差,2015 年 9 月 6 日经华西医院医师建议开始尝试口服阿帕替尼片 850mg,1 次/d。2015 年 9 月 28 日我院复查胸部 CT 示:双肺可见散在多发直径约 0.4~0.9cm 的结节样稍高密度影,以双下肺为重,边界清楚。较 2015 年 9 月 1 日 CT 片对比,结节体积稍减小,数量减少。疗效评价部分缓解(partial response, PR),继续服用原剂量阿帕替尼。2015 年 10 月 10 日患者感双足疼痛,行走时疼痛加重,入我科治疗。查体发现患者双足皮肤脱屑、足底皮肤发红、水疱,四指(趾)甲脱落。辅助检查:肝功能示:谷草转氨酶(AST) 77U/L、谷丙转氨酶(ALT)152U/L。诊断:①右大腿软组织肉瘤切除术后双肺转移;②药物性肝损伤;③手足综合征。给予多烯磷酸酯胆碱、异甘草酸镁保肝,维生素 B6、维生素 C、赛庚啶尿素乳膏治疗手足综合征,塞来昔布止痛等对症支持治疗后,患者转氨酶下降,足部皮损及疼痛较前明显好转。2015 年 10 月 26 日我院复查胸部 CT 示:双肺可

通讯作者:李光明,教授,研究生导师,博士;南充市中心医院肿瘤防治中心,四川省南充市嘉陵区陈寿路 112 号(637000);E-mail:ligm99999@163.com
收稿日期:2016-06-20; **修回日期:**2016-09-16

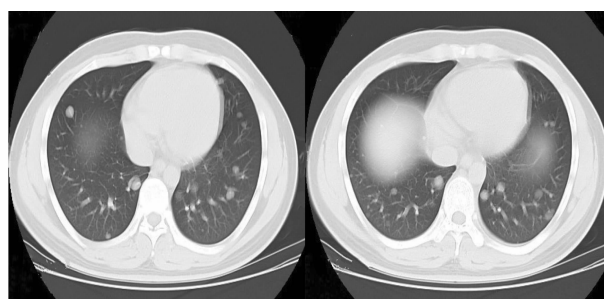
见散在多发直径约0.2~0.9cm的结节样稍高密度影。较2015年9月1日CT片对比,结节体积减小,数量减少。疗效评价PR,出院医嘱:继续口服原剂量阿帕替尼治疗。患者各时间段的CT显像见Figure 1。

2 讨论

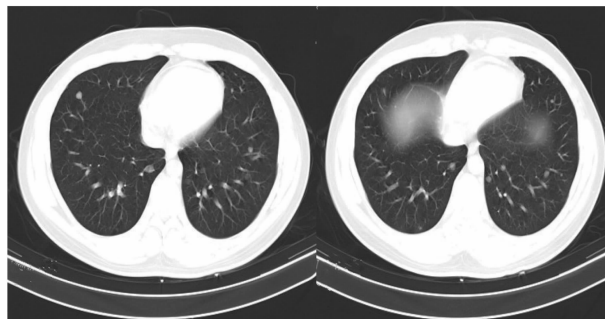
ASPS较为罕见,其发病率约占软组织肉瘤的0.5%~1.0%^[1],Christopherson等^[2]于1952年首次报告,本病好发于年轻人,尤其是青春女性,Portera等^[3]报道70例ASPS患者的中位年龄为26岁,Ogose等^[4]报道57例患者的平均年龄约为25岁。以四肢深部肌肉或筋膜多见,肿瘤生长缓慢,早期多为无痛性肿块。2013公布的第四版软组织与骨肿瘤分类中,世界卫生组织(WHO)将其归类于分化不确定的恶性肿瘤。ASPS可早期转移,最常见的转移部位为肺(38%)、骨(33%)、脑(33%)^[5-7]。对于该病的治疗,因肿瘤对化放疗不敏感,疗效不肯定,一般行手术切除原发病灶,术后辅以放疗。

甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib,艾坦)系口服的小分子抗血管生成靶向治疗新药,经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市,主要用于治疗二线化疗方案失败的晚期胃癌患者。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)调节血管的生成,是最有效的促血管生长因子,而细胞的生长、转移依赖新生血管的形成,抗血管生成靶向药物可以抑制VEGF诱导的血管生成。阿帕替尼主要通过高度选择性抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶的活性,竞争细胞内ATP结合位点,阻断VEGF与其受体结合后的信号转导通路,抑制酪氨酸激酶的生成,抑制肿瘤组织新血管的生成,从而抑制肿瘤细胞的过度增殖、浸润和远处转移,最终发挥抗肿瘤作用^[8,9]。

ASPS的传统治疗方法为手术治疗+术后放疗。近年来,靶向药物在肉瘤中的治疗也有所报道,在Kumar等^[10]Ⅱ期试验中,给予46例不能手术切除的ASPS转移患者高效VEGFR抑制剂西地尼布



Before using Apatinib (2015-09-01)



After using Apatinib (2015-10-26)



After using Apatinib (2016-01-22)

Figure 1 The CT images of the patient with ASPS before and after using Apatinib

(Cediranib)30mg 每天,28d为一周期,在43例可评价的患者中,给药24周时,客观缓解率为35%,疾病控制率为84%。Stacchiotti等^[11,12]报道给予5例晚期转移性ASPS患者苹果酸舒尼替尼37.5mg 每天治疗后,3例患者疗效为PR,1例为疾病稳定(stable disease,SD),1例为疾病进展(progressive disease,PD),支持舒尼替尼在ASPS治疗中的效果。Hanzer等^[13]报道了1例14岁ASPS肺转移的女性患者使用舒尼替尼37.5mg 每天,同时联合沙利度胺及干扰素 α -2b治疗后,患者肺部包块未见增大,病情稳定。另有学者在研究双重抑制血管内皮生长因子的途径Ⅰ期试验中,给予51例进展期实体瘤患者口服西地尼布(1次/d,共21d)及静脉注射贝伐单抗(每两周1

次, d_1, d_{15}), 证实了贝伐单抗及西地尼布在各类肉瘤治疗中(如 ASPS、滑膜肉瘤、梭形细胞肉瘤及平滑肌肉瘤)存在不同程度的治疗效果, 疗效评价为 PR 及 SD^[14]。

阿帕替尼作为抗 VEGFR-2 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 目前尚未见到在 ASPS 治疗中的报道。阿帕替尼常见的不良反应包括白细胞减少、血小板下降、出血、高血压、蛋白尿、肝功能异常、手足皮肤反应、乏力、食欲减退和腹泻等。多数不良反应可通过暂停给药、减少给药剂量及对症治疗得到控制和逆转。对于血液学毒性, 可以参经常用化疗药物引起的骨髓抑制治疗原则进行处理; 而非血液学毒性, 如高血压、蛋白尿、肝功能损伤、手足综合征等, 就需及时停药和对症处理。按常见不良反应事件评价标准(NCI-CTC AE 4.0)分级, 1~2 级不良反应, 维持原有剂量给予观察, 不特殊处理, 3~4 级不良反应暂停用药, 待不良反应恢复到 1 级以下, 下调一个剂量后可继续用药^[8]。本例患者用药后出现不良反应, 积极对症处理后, 情况好转。

ASPS 作为一种罕见的软组织肉瘤, 目前无统一的标准化治疗方案, 该例晚期 ASPS 患者, 一线化疗失败, 疾病进展, 尝试换用阿帕替尼二线治疗, 患者病情好转, 肺部包块明显缩小, 数量减少, 且副作用耐受可控, 取得良好疗效, 随访至 2016 年 5 月患者仍存活, 后期随访仍在进行中。更进一步支持抗血管生成治疗在肉瘤治疗中的应用。但该病例的成功经验属于个案现象, 是否可作为经手术+放化疗失败后的晚期肉瘤患者的二线治疗方案, 还需要更多的临床病例资料证实, 远期疗效还有待进一步观察研究。

参考文献:

- [1] Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, et al. Alveolar soft-part sarcoma: a clinic-pathologic study of half a century[J]. *Cancer*, 1989, 63(1): 1-13.
- [2] Christopherson WM, Foote FW Jr, Stewart FW. Alveolar soft part sarcoma: structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis [J]. *Cancer*, 1952, 5(1): 100-111.
- [3] Portera CA Jr, Patel SR, Hunt KK, et al. Alveolar soft part sarcoma: Clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution[J]. *Cancer*, 2001, 91(3): 585-591.
- [4] Ogose A, Yazawa Y, Ueda T, et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group [J]. *Oncology*, 2003, 65(1): 7-13.
- [5] Akiyama Y, Baba T, Yukihiro I. Alveolar soft part sarcoma in brain with cardiac metastasis: a case report [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 114(3): E93-E95.
- [6] Van Ruth S, Van Coevorden F, Peterse JL, et al. Alveolar soft part sarcoma: A report of 15 cases [J]. *Euro J Cancer*, 2002, 38(10): 1324-1328.
- [7] Hu PA, Zhou ZR, Wang J, et al. Imaging features and clinical pathology of alveolar soft tissue sarcoma [J]. *China Oncology*, 2009, 19(11): 12-16. [胡培安, 周正荣, 王坚, 等. 腺泡状软组织肉瘤的影像学特征及临床病理表现[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(11): 12-16.]
- [8] Qin SK, Li J. Expert consensus of clinical application of Apatinib treating gastric cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2015, 20(9): 841-847. [秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.]
- [9] Chen SH, Yang FF, He J, et al. Recent progress of gastric cancer targeted therapy[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 20(8): 950-955. [陈淑慧, 阳帆帆, 何君, 等. 胃癌靶向治疗研究最新进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(8): 950-955.]
- [10] Kumar S, Allen D, Monks A, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2296-2302.
- [11] Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 1096-1104.
- [12] Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1682-1690.
- [13] Hanzer M, Nebl A, Spendel S, et al. Necrosis of a skin autograft after short-term treatment with sunitinib in a 14-year-old girl with metastatic alveolar soft part sarcoma of the thigh [J]. *Klin Padiatr*, 2010, 222(3): 184-186.
- [14] Garrido-Laguna I, Kurzrock R, Wheler JJ, et al. Dual inhibition of VEGF pathway: phase I trial of bevacizumab and cediranib in advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15Suppl): 3065.