

阿帕替尼治疗晚期难治性软组织肉瘤 28 例的疗效和安全性

吕汪霞, 袁梅琴, 史 钟, 赵亚珍, 杨云山, 钟海均
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 评价阿帕替尼治疗晚期难治性软组织肉瘤疗效及不良反应。 [方法] 2015 年 5 月至 2017 年 5 月晚期难治性软组织肉瘤 28 例患者口服阿帕替尼 500mg, 每日 1 次, 28d 为 1 个疗程, 直至疾病进展或无法耐受的毒副反应。采用 RECIST1.1 评价疗效, CTCAE4.03 评价不良反应。 [结果] 28 例患者中, PR 6 例 (21.4%), SD 17 例 (60.7%), PD 5 例 (17.9%), ORR 为 24.1%, DCR 为 82.1%。患者的中位生存期为 3.7 个月 (95%CI: 2.9~4.4), 中位总生存期为 9.1 个月 (95%CI: 7.3~11.0)。3~4 级不良反应较多的血液学毒性为白细胞减少和中性粒细胞减少, 发生率均为 10.7%, 非血液学毒性为手足综合征 (14.2%)、高血压 (7.1%) 和蛋白尿 (7.1%)。 [结论] 阿帕替尼治疗晚期难治性软组织肉瘤体现出一定的疗效, 且不良反应可耐受。
关键词: 阿帕替尼; 软组织肉瘤; 疗效; 不良反应
中图分类号: R738.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0592-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B012

Efficacy and Safety of Apatinib in the Treatment of 28 Patients with Advanced Refractory Soft Tissue Sarcomas
LYU Wang-xia, YUAN Mei-qin, SHI Zhong, et al.
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and safety of apatinib in patients with advanced refractory soft tissue sarcomas. [Methods] Between May 2015 to May 2017, twenty-eight patients were enrolled. Patients received apatinib 500mg once daily in a 28-day cycle. Response was assessed using RECIST 1.1 criteria. Toxicity was recorded using CTCAE version 4.03. [Results] Of 28 patients, 6 patient had PR (21.4%), 17 patients had SD (60.7%) and 5 had PD (17.9%). The ORR was 24.1% and DCR was 82.1%. The median PFS was 3.7 months (95%CI: 2.9~4.4). The median OS was 9.1 months (95%CI: 7.3~11.0). The grade 3/4 toxicities were leukopenia (10.7%), neutropenia (10.7%), hand-foot syndrome (14.2%), hypertension (7.1%), proteinuria (7.1%), respectively. [Conclusions] Apatinib is active for the treatment of advanced refractory soft tissue sarcomas with a manageable tolerability profile.

Subject words: apatinib; soft tissue sarcomas; efficacy; safety

软组织肉瘤 (soft tissue sarcomas, STS) 是一种起源于间叶组织的恶性肿瘤, 约占恶性肿瘤的 1%^[1], 儿童肿瘤的 15%, 其发病率低, 但其恶性程度高, 早期可发生远处转移^[2]。手术是软组织肉瘤最主要的治疗方式, 但大于 50% 患者术后出现复发转移。晚期软组织肉瘤对化疗或放疗的敏感性较低, 治疗效果差。近年来, 随着有潜力的治疗靶点和异常信号通路的陆续发现, 国内外开展了许多靶向治疗晚期软

组织肉瘤的临床研究。但目前为止, 只有帕唑帕尼被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于晚期软组织肉瘤的二线治疗, 但帕唑帕尼在中国尚未上市。阿帕替尼是我国自主研发的小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂, 通过与血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 结合, 阻断肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长。研究报道显示阿帕替尼在一些晚期软组织肉瘤的亚型中体现了不错的疗效^[3-5]。本研究回顾性观察阿帕替尼治疗 28 例晚期难治性软组织肉瘤的疗效及不良反应。

通讯作者: 钟海均, 主任, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院腹部肿瘤内科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: zhonghj@zjcc.org.cn
收稿日期: 2018-03-07; **修回日期:** 2018-05-06

1 资料与方法

1.1 研究对象

浙江省肿瘤医院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月经细胞学和/或组织病理学确诊为软组织肉瘤的晚期患者。既往均接受过一线或一线以上的抗肿瘤治疗,临床分期Ⅳ期,年龄 ≥ 18 岁,根据美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分为 0~2 分,预计生存期 ≥ 3 月。

1.2 治疗方法

每例患者餐后口服阿帕替尼(艾坦,江苏恒瑞医药股份有限公司)500mg,每日 1 次,直到患者疾病进展或因无法耐受的毒副反应而终止治疗。出现Ⅲ度及以上毒副反应的患者暂停用药,对症处理后予减量至 250mg 使用,若再次出现Ⅲ度及以上毒副反应,则停止用药。

1.3 疗效评价

前 2 个疗程每 4 周评价疗效,后改 8 周评价疗效。采用实体瘤疗效评定标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 评价临床疗效^[6],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。总缓解率(overall response rate, ORR) = CR+PR;疾病控制率(disease control rate, DCR) = CR+PR+SD。

1.4 不良反应评价

按照国家癌症研究所常见毒性标准(national cancer institute common toxicity criteria version, NCI-CTC) 4.03 版本进行评估,共分为 0~Ⅳ度。

1.5 随访

无进展生存期(progression free survival, PFS)定义:服用阿帕替尼开始直至肿瘤进展、患者失访或死亡时间。总生存期(overall survival time, OS)定义:从

阿帕替尼治疗开始直至死亡或失访时间。本研究从 2015 年 5 月开始采用住院、门诊及电话随访,随访截止时间为 2017 年 12 月 30 日,中位随访时间 12.1 个月,随访率为 97%。

1.6 统计学处理

数据均采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。组间近期疗效及不良反应率比较采用 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间差异采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共有 28 例可评价的晚期难治性软组织肉瘤患者,其中男性 18 例,女性 10 例,平均年龄 54.5 岁。20 例(71.4%)患者 ECOG 评分 0~1 分,8 例(28.6%) 2 分。病理类型:纤维肉瘤 6 例,滑膜肉瘤 4 例,恶性纤维组织细胞瘤 4 例,恶性上皮样血管内皮瘤 3 例,横纹肌肉瘤 3 例,平滑肌肉瘤 3 例,脂肪肉瘤 2 例,原始神经外胚层肿瘤 2 例,未分化肉瘤 1 例。肿瘤原发部位:四肢 12 例(42.9%),内脏 8 例(28.6%),躯干和腹膜后各 4 例(14.3%);最常见的转移部位:肺 23 例(82.1%),肝脏 14 例(50.0%),淋巴结 8 例(28.6%),骨 5 例(17.9%);有 23 例(82.1%)患者既往有手术治疗史;既往接受蒽环类药物(阿霉素或表阿霉素)化疗 22 例(78.8%),顺铂 20 例(71.4%),异环磷酰胺 13 例(46.4%);阿帕替尼为二线治疗患者 19 例(67.9%),9 例(32.1%)患者为三线及以上治疗。

2.2 临床疗效

28 例患者均进行了疗效评价。无 CR, PR 6 例(21.4%) (Table 1), SD 17 例(60.7%), PD 5 例(17.9%), ORR 为 24.1%, DCR 为 82.1%。28 例组患者的中位生存期(mFOS)为 3.7 个月(95%CI: 2.9~

Table 1 Baseline characteristic and clinical efficacy of 6 patients with partial response

Histological subtyp	Gender	Age (year)	Primary site	Prior surgery	Numeber of therapy lines	Sum of maximum diameter (cm)		Tumor shrinkage	PFS(m)	OS(m)
						Before	After			
Fibrosarcoma	Male	66	Trunk	Yes	3	4.3	2.1	51.2	4.5	11.2
Fibrosarcoma	Male	43	Retroperitoneum	No	2	6.6	4.4	33.3	3.2	7.3
Synoviosarcoma	Female	68	Abdominal cavity	No	2	8.2	4.3	47.6	2.8	5.1
Leiomyosarcoma	Male	59	Extremity	Yes	3	2.2	1.2	45.5	4.2	9.8
Rhabdomyosarcoma	Female	71	Trunk	Yes	3	5.3	2.9	45.3	3.8	8.2
Liposarcoma	Male	69	Extremity	Yes	4	3.1	1.9	38.8	5.1	7.9

4.4)(Figure 1), 中位 OS (mOS) 为 9.1 个月(95%CI:7.3~11.0)(Figure 2)。在影响 PFS 及 OS 的单因素分析中,年龄、性别、ECOG 评分、原发灶部位、是否手术及治疗线数与 PFS 及 OS 均未见统计学意义相关性(Table 2)。

2.3 不良反应

28 例患者中血液学毒性包括白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降和贫血。非血液学毒性包括手足综合征、高血压、蛋白尿、腹泻、乏力、食欲减退、高胆红素血症、肝功能异常、黏膜炎、声音嘶哑便秘。3~4 级不良反应较多的血液学毒性为白细胞减少和中性粒细胞减少, 发生率均为 10.7%,非血液学毒性为手足综合征(14.2%)、高血压(7.1%)和蛋白尿(7.1%)(Table 3)。

3 讨论

根据世界卫生组织(WHO)分类,软组织肉瘤包括 50 多种亚型^[7],各亚型异质性强,恶性程度高,预后差。化疗是晚期软组织肉瘤患者传统的治疗方法,以蒽环类和/或异环磷酰胺为基础的方案仍然是一线标准化疗方案,但有效率仅 10%~25%,目前尚无

Table 2 Univariate analysis of PFS and OS in 28 cases with advanced refractory soft tissue sarcomas

Feature	PFS				OS			
	Months	95%CI	χ^2	P	Months	95%CI	χ^2	P
Age(years)								
<65	3.9	2.7~5.1	0.106	0.75	10.3	7.3~13.3	0.318	0.75
≥65	3.3	2.7~4.0			8.8	3.8~13.6		
Gender								
Male	3.7	2.6~4.8	0.792	0.37	9.1	7.6~10.7	0.365	0.55
Female	2.8	0.8~4.8			8.2	4.0~12.4		
ECOG								
0~1	3.9	2.8~4.9	0.265	0.61	10.0	7.9~12.0	0.300	0.58
2	3.3	2.0~4.7			9.1	2.0~16.2		
Primary site								
Extremity	3.8	2.9~5.7	1.314	0.07	11.2	8.1~14.3	0.815	0.32
Abdominal cavity	3.1	2.1~4.1			9.8	7.8~11.8		
Trunk	3.5	2.2~4.8			9.6	6.9~12.3		
Retroperitoneum	2.9	1.3~4.5			9.1	6.7~11.5		
Prior surgery								
Yes	3.9	3.0~4.7	0.634	0.43	10	7.2~12.8	1.706	0.19
No	3.3	2.2~4.5			9.1	3.1~15.1		
Number of therapy lines								
2	3.3	2.4~4.2	0.026	0.87	9.1	7.9~10.4	0.034	0.85
≥3	3.9	3.3~4.5			10.8	4.1~17.4		

标准的二线治疗, 严重影响了患者的生活质量和生存期。近年来,随着分子靶向药物应用的进展迅速,在个体化治疗和提高患者生存期等方面显示了明显优势。在晚期软组织肉瘤的靶向治疗中,抗血管生成靶向治疗是目前研究的热点之一。血管生成与肿瘤的生长及侵袭转移密切相关^[8]。肿瘤血管生成是一个复杂的多因子调节过程,与之相关的因子有 30 余种,包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体(vascular endothe-

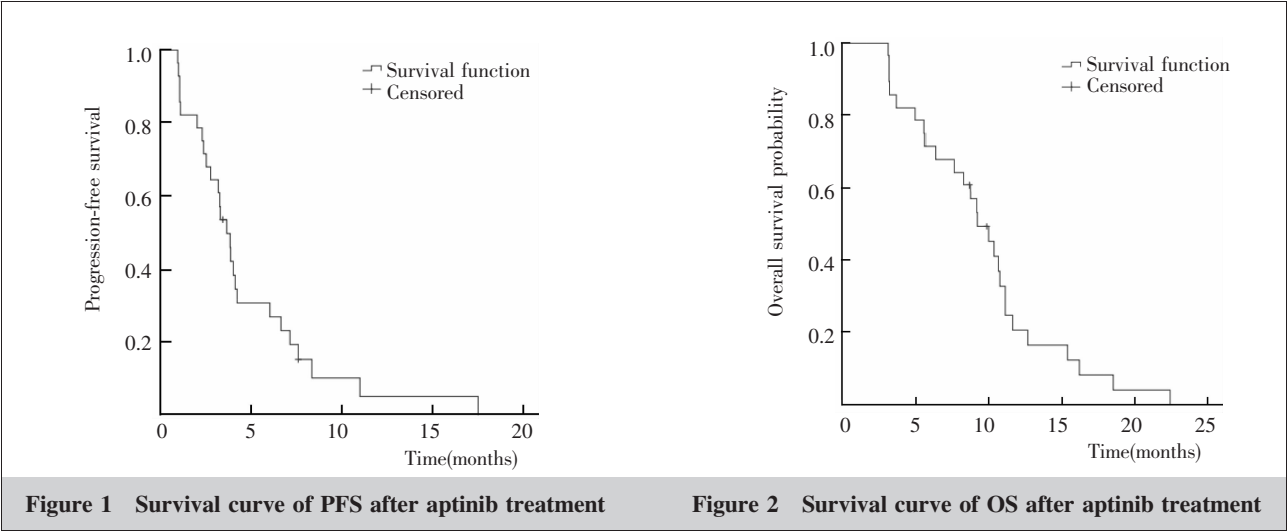


Table 3 Analysis of safety in 28 patients with advanced refractory soft tissue sarcomas

Adverse event	Grade ≥ 3 (%)
Hematologic	
Leukopenia	3(10.7)
Neutropenia	3(10.7)
Anemia	1(3.6)
Thrombocytopenia	1(3.6)
Nonhematologic	
Hand-foot syndrome	4(14.2)
Hypertension	2(7.1)
Proteinuria	2(7.1)
Diarrhea	1(3.6)
Fatigue	1(3.6)
Hyperbilirubinemia	1(3.6)

lial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维生长因子受体、血管抑素等,其中最为重要的是 VEGF 及 VEGFR^[9]。VEGF 家族成员有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 及 VEGF-D;其受体 VEGFR 包括 VEGFR-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3。有研究表明,软组织肉瘤为富血管恶性肿瘤,表现为过表达 VEGF,且过表达 VEGF 的肿瘤患者预后更差^[10]。在人类肉瘤的动物模型中,已经发现通过抑制新生血管治疗软组织肉瘤的潜能^[11,12]。目前已开展了多项抗 VEGF 通路药物的临床试验研究,包括抗 VEGF、VEGFR 的抗体和小分子络氨酸激酶抑制剂,单药治疗包括帕唑帕尼、贝伐单抗、舒尼替尼和索拉非尼等^[13-17]。vander Graaf 等^[13]报道的 PALETTE 临床试验,是一项帕唑帕尼治疗非 GIST 的 STS 的Ⅲ期多中心、随机、安慰剂对照、双盲试验。共纳入 372 例患者,包括 20 余种亚型的肉瘤,结果显示:治疗组 PFS 较对照组延长 3 个月(4.6 个月 vs 1.6 个月, $P < 0.001$),治疗组 OS 较对照组延长 1.8 个月(12.5 个月 vs 10.7 个月, $P < 0.001$)。正因为这个理想的试验结果,美国 FDA 批准帕唑帕尼,也是目前惟一一个应用于二线治疗晚期肉瘤患者的抗血管靶向药物。同时,也有研究者开展了贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期软组织肉瘤的研究^[18,19],结果显示联合治疗能提高治疗的疗效,但毒副反应也相应增加。

阿替帕尼是一种抑制 VEGFR-2 的小分子络氨酸激酶抑制剂,可与血管内皮生长因子 VEGFR-2、c-Kit、c-Src 等配体结合,从而抑制肿瘤新生血管的形成^[20]。目前在国内被批准用于晚期胃癌的三线治疗^[21]。小

样本研究观察了阿帕替尼治疗晚期肉瘤的疗效。Zhu 等^[22]报道中阿帕替尼治疗了 31 例晚期骨和软组织肉瘤,其中骨肉瘤 4 例,软组织肉瘤 27 例,临床获益率为 75.0%,中位 PFS 时间为 4.25 个月(95% CI:2.22~5.11),中位 OS 为 9.43 个月(95% CI:6.64~18.72)。Li^[23]报道 16 例晚期骨和软组织肉瘤使用阿帕替尼的疗效,2 例 PR,中位 PFS 时间达 8.84 个月。

我们观察了阿帕替尼治疗既往接受过至少一线化疗的晚期软组织肿瘤 28 例的疗效,6 例 PR,临床获益率为 82.1%,中位 PFS 为 3.7 个月,中位 OS 为 9.1 个月,均与帕唑帕尼^[13]治疗的中位 PFS 及 OS 相接近,且与 Zhu 等^[22]报道的阿帕替尼治疗晚期肉瘤的疗效相仿。在单因素分析中,可能因为样本量较少的原因,目前未见年龄、性别、ECOG、原发部位、是否手术及艾坦治疗线数与 PFS 及 OS 的相关性,但我们发现原发肿瘤部位有统计学差异的趋势,因此有必要增大样本量进行进一步的研究。同时我们进一步观察了获得 PR 患者的临床特征。我们认为个体化治疗是目前靶向治疗研究的热点,如能根据软组织肉瘤的不同病理组织学亚型采取不同的作用机制的靶向药物,可以使患者获得更加满意的疗效。另外寻找较好的疗效预测分子标志物也是研究趋势,有报道显示在三阴性乳腺癌中磷酸化 VEGFR-2 的过表达与阿帕替尼治疗的疗效呈正相关^[24],是否在软组织肉瘤中也能作为一个疗效预测分子?有待于进一步的研究。

不良反应发生率较高的为白细胞减少症、手足综合征、高血压及蛋白尿,与既往胃癌Ⅲ期临床研究相似。同时也观察嘶哑症状,但发生比率不高,且无 3~4 级程度的发生,而且激素治疗有效,考虑可能与喉返神经水肿有关。总体而言,这组患者对阿帕替尼治疗的耐受性尚可。

按照 RISICT 标准评价近期疗效,60.7%的患者为 SD,但在实际临床影像学检查中,我们发现其中有一部分患者的肝脏病灶出现病灶坏死或肺部空洞样改变,但病灶并未缩小,因此按照 RISICT 标准疗效评价只能为 SD,对于这类患者我们认为 RISICT 评价标准是存在缺陷的,而像 Choi 评价标准^[25]在评估肿瘤大小的同时结合了肿瘤密度时评价更佳准确,因此我们认为抗血管类的靶向药物需要探讨更精确的评价标准。

总之,阿帕替尼治疗晚期难治性软组织肉瘤显现出一定的疗效,且不良反应可耐受,有必要扩大样本量进行进一步的研究。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Bonvalot S, Levy A, Terrier P, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: does local control impact survival? [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(1): 194-201.
- [3] Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib: a case report [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 643-647.
- [4] Dong M, Bi J, Liu X, et al. Significant partial response of metastatic intra-abdominal and pelvic round cell liposarcoma to a small-molecule VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor apatinib: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(31): e4368.
- [5] Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of angiosarcoma of the scalp with apatinib: a case report [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4989-4992.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas [J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(2): 94-109.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmark of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Wu WK, Cho CH, Lee CW, et al. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2010, 295(2): 144-153.
- [10] Yudoh K, Kanamori M, Ohmori K, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas [J]. Br J Cancer, 2001, 84(12): 1610-1615.
- [11] Ganjoo K, Jacobs C. Antiangiogenesis agents in the treatment of soft tissue sarcomas [J]. Cancer, 2010, 116(5): 1177-1183.
- [12] DuBois S, Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma [J]. Cancer, 2007, 109(5): 813-819.
- [13] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. The Lancet, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [14] Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 257-263.
- [15] Mahmood ST, Agresta S, Vigil CE, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma [J]. Int J Cancer, 2011, 129(8): 1963-1969.
- [16] Pacey S, Ratain MJ, Flaherty KT, et al. Efficacy and safety of sorafenib in a subset of patients with advanced soft tissue sarcoma from a phase II randomized discontinuation trial [J]. Investigational New Drugs, 2011, 29: 481-488.
- [17] von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas [J]. Cancer, 2012, 118(3): 770-776.
- [18] Verschraegen CF, Arias-Pulido H, Lee SJ, et al. Phase I B study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the Axtell regimen [J]. Ann Oncol, 2012, 23(3): 785-790.
- [19] Vincenzi B, Silletta M, Schiavon G, et al. Sorafenib and dacarbazine in soft tissue sarcoma: a single institution experience. expert opinion on investigational [J]. Drugs, 2013, 22(1): 1-7.
- [20] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. Cancer Sci, 2011(7): 1374-1380.
- [21] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [22] Zhu B, Li J, Xie Q, et al. Efficacy and safety of apatinib monotherapy in advanced bone and soft tissue sarcoma: An observational study [J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(3): 198-204.
- [23] Li F, Liao Z, Zhao J, et al. Efficacy and safety of apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China [J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64471-64480.
- [24] Hu X, Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Int J Cancer, 2014, 135(8): 1961-1969.
- [25] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1753-1759.