

阿帕替尼治疗骨肉瘤脑转移 1 例

Osteosarcoma Brain Metastasis Treated with Apatinib: A Case Report

DENG Li-chun, LIU Xiong-wei, ZENG Jie, SHAO Xia-xia

邓立春, 刘雄伟, 曾洁, 邵霞

(江阴市人民医院, 江苏 江阴 214431)

关键词: 骨肉瘤; 脑转移瘤; 阿帕替尼

中图分类号: R738.6 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2019)01-0078-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B019

骨肉瘤是青少年最常见的原发性恶性骨肿瘤, 容易发生血行转移, 骨肉瘤晚期多见于肺转移, 少见脑转移^[1]。近年来对骨肉瘤的治疗也开展了较多研究, CT 广泛应用提高了骨肉瘤远处转移灶的诊断能力, 尤其是脑转移。多线化疗及靶向化疗显著性提高了患者无瘤或带瘤生存期, 大幅度改善患者的生活质量^[2,3]。我科于 2013 年诊治 1 例骨肉瘤, 1 年后合并肺及脑转移, 给予阿帕替尼治疗获得较好的疗效。

1 临床资料

患者, 女性, 35 岁。2013 年 7 月因右锁骨不明原因酸痛入院, 7 月 31 日行全麻下“右锁骨肿块切除术”, 术后病理为右锁骨恶性肿瘤, 考虑骨肉瘤, 免疫组化 CD99(+), Vimentin(+), Ki-67 约 5%(+), 未行进一步治疗。2014 年 10 月因“右侧髋部疼痛”入院, 查 PET-CT 示: 右侧锁骨头局部骨质破坏, 左侧第 7 肋骨、L4 椎体、骶骨及右侧髌骨翼骨转移, 双肺下叶转移。应用唑来膦酸预防骨不良事件, 并予以异环磷酰胺、表柔比星联合顺铂方案化疗 4 个疗程, 病情稳定。2015 年 6 月复查, 病变进展改用培美曲塞、顺铂联合恩度治疗 3 个疗程, 9 月复查脑 MRI 及胸腹盆 CT 提示病情稳定。2016 年 5 月下旬患者感头痛、头晕及站立不稳并进行性加重, 伴恶心、呕吐, 无癫痫

发作及四肢活动障碍, 6 月初在当地医院查脑 CT 提示颅内占位(脑疝形成)伴骨质破坏, 功能状态评分(performance status, PS) 4 分, 予以甘露醇、地塞米松减轻脑水肿, 丙戊酸钠预防癫痫发作等治疗, 症状稍好转, PS 评分 3 分, 6 月 16 日在我院复查, 头颈胸腹盆部 CT 示: 右侧锁骨、部分肋骨, 多发椎体以及双侧髌骨多发性骨转移, 右肺下叶、肝左叶转移瘤, 脑内多发转移瘤(Figure 1)。6 月 17 日开始口服甲磺酸阿帕替尼片 0.75 qd 治疗, 患者头痛、头晕、恶心和呕吐等症状在 10d 内逐步减轻, PS 评分 1 分, 继续口服阿帕替尼及唑来膦酸预防骨不良事件治疗。7 月复查, 头部 CT 示: 脑转移瘤缩小, 脑水肿明显减轻, 脑中线无偏移, 9 月及 12 月复查头颅及胸腹盆 CT 均提示病情稳定。12 月 7 日行右锁骨肿瘤穿刺活检, 病理示: 右锁骨恶性肿瘤, 考虑骨肉瘤, 免疫组化 CD99(+), Vimentin(+), Ki-67 约 5%(+), 进一步行肿瘤组织基因检测提示存在肿瘤相关基因突变, 包括 HRAS、ZNF703、GNA11、PKD1、IGF2 及 RECQL4 基因等在内的特有扩增, 但同期血浆样本未检测到上述肿瘤相关基因突变, 提示口服阿帕替尼稳定病情相关。随访至 2017 年 6 月, 患者病情保持稳定, 阿帕替尼主要毒副作用为轻度蛋白尿、中度高血压和中度手足综合征, 应用药物治疗后控制良好。

2 讨论

骨肉瘤是原发性恶性肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤, 发病多见于青少年, 确切的骨肉瘤转移机制尚不明确, 多见肺转移, 脑转移极少见, 可能与瘤细胞经心脏和体循环直达肺部和脑部有关^[1,2]。

该患者锁骨骨肉瘤, 行“右锁骨肿块切除术”后

通信作者: 邓立春, 主任医师, 硕士; 江阴市人民医院中西医结合肿瘤科; 江苏省江阴市寿山路 163 号 (214431); E-mail: 694195589@qq.com

收稿日期: 2018-03-28; 修回日期: 2018-05-25

并未进行化疗,虽然目前对骨肉瘤术后是否需要化疗存在较大的争议。主张术后化疗的学者认为,晚期骨肉瘤的治疗建议以化疗为主,化疗后肺转移瘤大结节的坏死率降低,肿瘤转移风险降低,与非化疗组比,化疗药物组患者的5年生存率明显增高。反对术后化疗的学者认为,近20年来术后化疗未取得明显进步,临床常通过增加药物剂量强度,调整给药模式以及多种药物联合应用等治疗模式并没有给患者带来更长的生存时间^[2-4]。靶向药物也是近些年的研究热点,酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼、舒尼替尼等未能在二线骨肉瘤治疗中取得较好疗效^[5-7]。

尽管术后化疗存在较多争议,但就该患者而言,自手术至再入院14个月已确诊为肺部及脑转移,因为转移瘤的生长速度较慢,术前病灶较小而难以检出或排查,因此术后仍有化疗的必要,以降低远处转移的风险。该患者经唑来膦酸、异环磷酰胺、表柔比星联合顺铂方案多线化疗,病情仍逐步进展,除了肺和脑,肝和骨等部位也检出转移,特别是脑转移引起颅内高压,甚至脑疝发生,CT显示该患者脑内多发转移瘤,累及额叶、颞叶和枕叶,额叶处尤为明显,病灶存在高密度结节,脑水肿存在明显的占位效应,相邻脑室、脑池和脑沟变窄、脑中线偏移,可见骨肉瘤容易发生多处转移,临床症状发展迅速,进一步增加了死亡概率,患者的预后不容乐观。

脑转移瘤除了转移瘤细胞本身不断增殖和侵袭外,其瘤周水肿也是影响患者生活质量和疗效^[8],血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的增加是脑转移瘤产生瘤周水肿的主要原因之一^[9],VEGF以旁分泌的方式作用于血管内皮细胞受体,促进新生血管形成,破坏血脑屏障的生理功能,导致水电解质、血浆蛋白等异常渗出,引起水肿形成,随着渗透压力梯度的增加,向周围组织间隙

扩散,最终导致瘤周水肿,压迫周围结构,引发脑疝。糖皮质激素是治疗颅内肿瘤瘤周水肿的一线药物^[10],但无抗肿瘤作用,且长期使用具有严重并发症,可进一步降低患者生活质量。阿帕替尼作为小分子抗血管形成制剂,高度选择性地结合VEGFR-2,抑制肿瘤血管形成进而诱导肿瘤细胞凋亡,在胃癌、非小细胞肺癌及乳腺癌等多种肿瘤中具有一定的客观有效率和生存获益^[11]。该患者在给予阿帕替尼治疗后症状在1个月内得到明显改善,颅内病灶面积明显降低,脑内水肿情况显著性改善,临床症状达到部分缓解,说明阿帕替尼在缩小肿瘤前,能够减轻瘤周水肿,使颅内高压症状迅速得到控制,从而提高了患者生活质量。类似的报道提示抗血管形成药物贝伐珠单抗可以显著性减少脑转移瘤瘤周水肿以及消除水肿对正常脑组织的压迫及占位效应,减轻临床症状^[12]。同时,口服阿帕替尼后亦稳定了颅外转移病

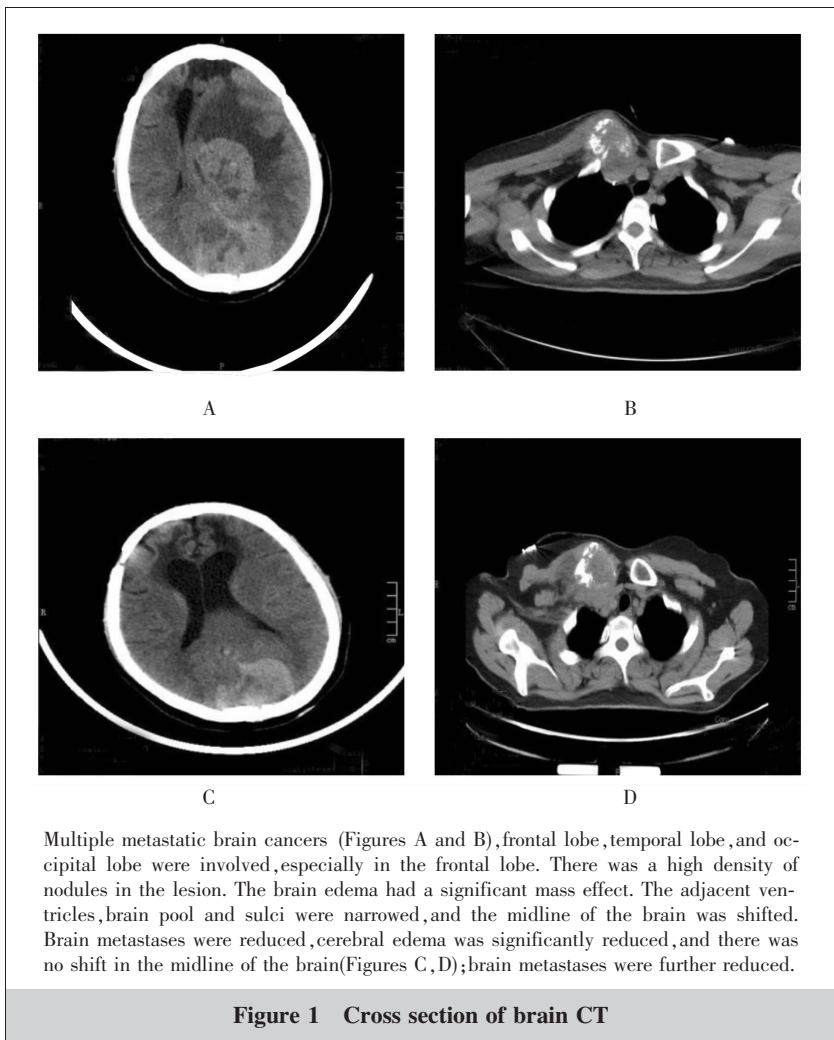


Figure 1 Cross section of brain CT

灶,至今无进展时间已 10 个月有余。

但对于阿帕替尼在骨肉瘤发生脑转移的远期治疗效果仍需要进一步探索。因为骨肉瘤发生脑转移的案例少见,治疗成功的案例也较少,但报道的案例多已接受放疗和手术切除病灶治疗,如 Wexler^[13]报告 1 例伴有孤立性肺脑转移灶的骨肉瘤患者接受手术切除+术后化疗+全脑放疗,获得了 5 年的无瘤生存期;Yonemoto^[14]报道 1 例 14 岁女性患者伴孤立脑转移灶,接受脑转移灶切除术,存活超过 6 年;余文熙^[15]报道 1 例 49 岁男性患者在发现脑转移灶后半月即行针对头部转移灶放射治疗 2 周,患者头晕、头痛及站立不稳症状有较明显改善。因此,我们认为,阿帕替尼在脑转移瘤和骨肉瘤治疗的远期疗效值得进一步探索。

综上所述,阿帕替尼对骨肉瘤发生脑转移近期疗效确切,可明显改善脑水肿症状,但长期疗效还有待进一步探索。

参考文献:

- [1] Gavane S, Price AP, Magnan H, et al. Multifocal osteosarcoma; unusual presentation and imaging findings[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2017, 42(4): e202-e206.
- [2] Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(2): 508-516.
- [3] Grignani G, Palmerini E, Ferrarsi V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 98-107.
- [4] Qu KY, Tang SQ. Application of platinum drugs in children solid tumor chemotherapy [J]. World Clin Drug, 2015, 36(5): 305-309. [曲奎尧, 唐锁勤. 铂类药物在儿童实体瘤化疗中的应用 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(5): 305-309.]
- [5] S Goyal, PK Julka. Recurrent osteosarcoma with calcified liver metastases: uncommon development of a common disease[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2017, 13(1): 139-141.
- [6] Peddana SK, Ramadas R, Cherian E, et al. Chondroblastic and fibroblastic osteosarcoma of the jaws: Report of two cases and review of literature [J]. Indian Journal of Dental Research, 2017, 28(1): 100-104.
- [7] Liu J, Cranmer L, Larsen BT, et al. Recurrent osteosarcoma presenting as an isolated bone marrow relapse [J]. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2017, 39(4): 302-305.
- [8] Tsao MN, Khuntia D, Mehta MP. Brain metastases: what's new with an old problem [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2012, 6(1): 85-90.
- [9] Gao J, Liu Yh, Yan L, et al. Research progress on peritumoral edema-related molecular biology factors of the metastasis tumor of brain [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(8): 534-537. [高佳, 刘彦慧, 闫玲, 等. 脑转移瘤周水肿相关分子生物学因素研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(8): 534-537.]
- [10] Department of Neurosurgery, Chinese Medical Association. Consensus on the drug treatment of peritumoral brain edema[J]. Natl Med J China, 2010, 90(1): 5-9. [中华医学会神经外科分会. 颅内肿瘤周围水肿药物治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(1): 5-9.]
- [11] Zhao RG, Meng XY, Shen G, et al. Therapeutic effect of bevacizumab on refractory peritumoral edema of brain metastases[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 21(3): 233-237. [赵儒钢, 孟祥颖, 申戈, 等. 贝伐单抗治疗脑转移瘤难治性瘤周水肿的疗效分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(3): 233-237.]
- [12] Tu Y, Peng F. Clinical research advances of apatinib in the treatment of malignancies [J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 23(12): 545-548. [涂艳, 彭枫. 阿帕替尼治疗恶性淋巴瘤临床进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 23(12): 545-548.]
- [13] Wexler LH1, DeLaney TF, Saris S, et al. Long-term survival after central nervous system relapse in a patient with osteosarcoma[J]. Cancer, 1993, 72(4): 1203-1208.
- [14] Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, et al. Longterm survival after surgical removal of solitary brain metastasis from osteosarcoma[J]. Int J Clin Onco, 2003, 8(5): 340-342.
- [15] Yu WX, Tang L, Zheng SER, et al. Right sacrum osteosarcoma with lung and brain metastases: one case [J]. Chin Clin Oncol, 2008, 13(12): 1149-1151. [余文熙, 汤丽娜, 郑水儿, 等. 右髂骨骨肉瘤合并肺、脑转移 1 例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(12): 1149-1151.]