

阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤的临床疗效

胡美琴, 高琨*

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 腹盆肿瘤内科, 湖北 黄石 435000)

【摘要】目的: 研究阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤的近期临床疗效和不良反应。**方法:** 选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月既往治疗失败、疾病进展、复发或转移入住黄石市中心医院肿瘤内科的晚期软组织肉瘤患者 42 例, 用随机数字表法分为观察组和对照组。观察组采用阿帕替尼联合 AIM 方案, 对照组单用 AIM 方案。比较两组患者的近期临床疗效, 并对不良反应进行分析。**结果:** 共入组 42 例患者, 均可以评价疗效。治疗后, 观察组患者的疾病控制率高于对照组, 疾病进展率低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应主要表现为骨髓抑制、腹泻、高血压、蛋白尿、口腔黏膜炎等, 但多为 I~II 度, 除蛋白尿以外两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤能够提高晚期软组织肉瘤的近期临床疗效, 且不良反应可控。

【关键词】 软组织肉瘤; 阿帕替尼; 临床疗效; 不良反应

【中图分类号】 R738.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.015

Observation of clinical effect of apatinib combined with AIM regimen in the treatment of advanced soft tissue sarcoma

HU Mei-qin, GAO Kun*

(Department of Medical Oncology, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Hubei Huangshi 435000, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to investigate the efficacy and adverse effects of apatinib combined with AIM regimen in the treatment of the advanced stage of soft tissue sarcoma. **Methods:** From June 2015 to June 2017, we selected patients with the advanced stage of soft tissue sarcoma who failed in previous treatment, or had disease progression, relapse or metastasis. The patients in the observation group received apatinib combined with AIM regimen, and the control group were treated with AIM regimen alone. Recent clinical efficacy and adverse reactions of apatinib combined with AIM regimen were analyzed. **Results:** All the 42 cases were evaluated. Compared with the control group after treatment, the disease control rate of the patients in the observation group were higher, and the rate of progress disease was lower ($P < 0.05$). The main adverse reactions of the treatment were myelosuppression, diarrhea, hypertension, proteinuria, oral mucositis and so on, most of which were Grade I~II. **Conclusion:** Apatinib combined with AIM regimen in the treatment of the advanced stage of soft tissue sarcoma can improve the efficacy, and the adverse reaction is well controlled.

【Key words】 soft tissue sarcoma; apatinib; clinical curative effect; adverse reaction

软组织肉瘤是发生于间叶组织的恶性肿瘤, 约占成人恶性肿瘤的 1%^[1]。常见的类型有恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、纤维肉瘤等^[2]。手术切除是局部肉瘤的标准治疗方法, 然而复发和远处转移的发生率仍然很高^[3]。AIM 方案 (阿霉

素, adriamycin, A; 异环磷酰胺, ifosfomide, I; 美司钠, mesna, M) 为软组织肉瘤的常规用药方案, 且晚期患者单用化疗治疗效果欠佳。肿瘤的发生离不开新生血管的生成^[4], 帕唑帕尼作为抗血管生成药在软组织肉瘤的治疗过程中显示了较好的优

[收稿日期] 2018-01-06

[作者简介] 胡美琴, 女, 主治医师; 研究方向: 肿瘤内科的基础与临床研究; Tel:13581291035; E-mail:189159748@qq.com

[通讯作者] *高琨, 男, 主治医师; 研究方向: 骨科的基础及临床研究; Tel:13872125355; E-mail:344643962@qq.com

势^[5],但价格高昂,而阿帕替尼价格相对低廉,在肉瘤的治疗中也显示了较好的临床疗效^[6-8],适合推广应用。本研究通过分析比较阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤的近期临床疗效和不良反应,为阿帕替尼在软组织肉瘤中的使用提供一定的临床依据,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月入住黄石市中心医院肿瘤内科的晚期软组织肉瘤患者 42 例。纳入标准为:①经术后病理诊断及影像学诊断确诊为晚期软组织肉瘤的患者;②已失去再次手术机会、疾病进展或复发转移的既往未接受 AIM 方案化疗的晚期软组织肉瘤患者;③美国东部肿瘤协作组评分(eastern cooperative oncology group, ECOG) 0~2 分;④预计生存期 >3 个月;⑤有至少 1 个可用影像学的方法测量的靶病灶;⑥无相关化疗及靶向治疗禁忌证。排除标准:①不受控制的高血压、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、严重心律失常、6 个月前有心肌梗死的患者;②一般情况差,不能耐受化疗或靶向治疗的患者;③Ⅱ级以上骨髓抑制;④伴有心、肝、肾等多器官功能损害的患者。本研究已经患者同意并经伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按照随机数字表法,将纳入研究的 42 例患者随机分为观察组和对照组,各 21 例。

1.2.2 治疗方法 对照组以 AIM 方案进行化疗,阿霉素 25 mg·m⁻²·d⁻¹ (规格:10 mg,批准文号:H14023143,厂家:山西晋德药业有限公司),持续泵入 72 h;异环磷酰胺 2 g·m⁻²·d⁻¹ (规格:0.2 g,批准文号:国药准字 H32020857,厂家:江苏盛迪医药有限公司),第 1 至 5 天静脉滴注持续 4 h;美司钠 400 mg·m⁻² (规格:4 mL:0.4 g,批准文号:H20143183,厂家:广东岭南制药有限公司),第 1 至 5 天分别于异环磷酰胺输注同时、输注 4 h 后、输注 8 h 后 15 min 内快速静滴。观察组在 AIM 方案基础上同时口服阿帕替尼 500 mg (规格:0.25g,批准文号:国药准字 H20140103,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司),每日 1 次。两组均口服治疗 6 个周期,每周期 21 d。

1.2.3 观察指标 实体瘤疗效评定采用实体瘤疗效评

价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)标准:癌灶完全消退,且维持 1 个月以上为完全缓解(complete remission, CR);癌灶最长两相互垂径之积缩小 50% 以上,且维持 1 个月以上为部分缓解(partial remission, PR);癌灶最长两相互垂径之积缩小 <50%,或增大 <25%,且维持 1 个月以上为疾病稳定(stable disease, SD);癌灶最长两相互垂径之积增大 >25%,或者有新癌灶发生为进展(progress disease, PD)。客观有效率(response rate, RR) = (CR+PR) / 总例数 × 100%;疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数 × 100%。药物不良反应按世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物不良反应评分标准进行评价,分为 0~Ⅳ度。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较使用两独立样本 *t* 检验;计数资料使用率或者构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

共观察研究对象 42 例,观察组和对照组各 21 例。观察组男 14 例,女 7 例,平均年龄(54.33±1.89)岁,恶性纤维组织细胞瘤 7 例、脂肪肉瘤 6 例、滑膜肉瘤 5 例、纤维肉瘤 3 例。对照组男 13 例,女 8 例,平均年龄(54.67±2.10)岁,恶性纤维组织细胞瘤 6 例、脂肪肉瘤 6 例、滑膜肉瘤 4 例、纤维肉瘤 5 例。两组患者按照 TNM 分期标准均为Ⅳ期,在年龄、性别、体重指数、肿瘤组织学类型等方面比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料

项目	观察组	对照组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
性别				
男 [<i>n</i> (%)]	14 (66.7)	13 (61.9)	0.104	0.747
女 [<i>n</i> (%)]	7 (33.3)	8 (38.1)	0.104	0.747
平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.33±1.89	54.67±2.10	0.118	0.907
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg·m ⁻²)	20.10±0.38	20.43±0.29	0.701	0.487
恶性纤维组织细胞瘤 [<i>n</i> (%)]	7 (33.3)	6 (28.6)	0.111	0.739
脂肪肉瘤 [<i>n</i> (%)]	5 (23.8)	6 (28.6)	0.123	0.726
滑膜肉瘤 [<i>n</i> (%)]	5 (23.8)	4 (19.0)	0.141	0.707
纤维肉瘤 [<i>n</i> (%)]	4 (19.0)	5 (23.8)	0.141	0.707

2.2 两组患者临床疗效对比

所有患者均可以评价临床疗效, 观察组患者的PD和DCR均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较 [n(%)]

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
PR	10 (47.6)	4 (19.0)	3.857	0.050
SD	8 (38.0)	5 (23.8)	1.003	0.317
PD	3 (14.2)	12 (57.1)	8.400	0.004
RR	10 (47.6)	4 (19.0)	3.857	0.050
DCR	18 (85.7)	9 (42.8)	8.400	0.004

2.3 两组患者不良反应情况比较

两组患者均出现不同程度的不良反应, 观察组中出现蛋白尿10例(I~II 9例, III~IV 1例), 高于对照组3例(I~II 3例, III~IV 0例), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组高血压、蛋白尿、手足综合症的不良反应发生例数有所增加, 但与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 且多为I~II度不良反应, 经对症处理后好转, 不影响疗效及患者治疗的耐受性。见表3。

表3 两组患者不良反应情况比较 [n(%)]

不良反应	观察组 (n=21)	对照组 (n=21)	χ^2 值	P 值
骨髓抑制			0.429	0.513
I ~ II	15 (71.4)	13 (61.9)		
III ~ IV	2 (9.5)	2 (9.5)		
手足综合征			3.500	0.061
I ~ II	12 (57.1)	6 (28.6)		
III ~ IV	1 (4.8)	1 (4.8)		
腹泻			0.096	0.757
I ~ II	10 (47.6)	9 (42.9)		
III ~ IV	1 (4.8)	0 (0.0)		
高血压			3.436	0.064
I ~ II	13 (61.9)	7 (33.3)		
III ~ IV	1 (4.8)	0 (0.0)		
恶心、呕吐			0.382	0.537
I ~ II	11 (52.4)	9 (42.9)		
III ~ IV	1 (4.8)	2 (9.5)		
蛋白尿			4.200	0.040
I ~ II	9 (42.9)	3 (14.3)		
III ~ IV	1 (4.8)	0 (0.0)		
口腔黏膜炎			0.096	0.757
I ~ II	10 (47.6)	9 (42.9)		
III ~ IV	1 (4.8)	2 (9.5)		

3 讨论

近年来, 对软组织肉瘤靶向治疗的探索越来越多, 其中抗血管生成靶向药物是一个研究热点。血管生成是肿瘤恶性生长的关键环节之一, 持续的血管生成与肿瘤的发生、发展、转移有关^[9]。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。血管内皮生长因子 VEGF/VEGFR 信号传导通路是血管生成的重要通路, VEGFR-2 是 VEGF 诱导的微血管通透性和微血管新生方面的主要介质^[10]。VEGF/VEGFR-2 通过受体-配体的结合有效地促进了肿瘤新生血管的生成, 促进肿瘤的生长^[11]。VEGFR-2 的活化作用可通过以下方式进行抑制: 受体阻断剂、与 VEGF 的配体进行竞争, 如贝伐单抗及小分子抑制剂如阿帕替尼、舒尼替尼、索拉菲尼等^[12]。阿帕替尼主要通过高度选择性与 VEGFR-2 竞争细胞内 ATP 结合位点, 阻断 VEGF 与其配体结合后的信号转导通路, 抑制酪氨酸激酶的生成, 抑制肿瘤组织新生血管的生成, 从而抑制肿瘤细胞的过度增殖、浸润和远处转移, 最终发挥抗肿瘤的作用^[13]。阿帕替尼还可以抑制 Akt、ERK1/2 的磷酸化, 阻滞细胞周期于 G₂/M 期, 从而诱导肿瘤细胞凋亡^[14]。另外, 有实验证明 PDGF 家族信号通路的变异与众多的软组织肉瘤亚型有关, 而阿帕替尼也可适度地抑制 PDGFR- β 酪氨酸激酶受体, 从而抑制与 PDGF 家族信号通路有关的软组织肉瘤。临床前数据显示阿帕替尼可有效抑制静脉血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成, 从而有效抑制肿瘤的生长^[15]。阿帕替尼在各实体瘤中显示了较好的疗效和安全性, 其在治疗晚期软组织肉瘤方面取得了较好的治疗效果^[16]。

本研究通过对阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤患者的临床资料进行研究分析, 以了解其临床疗效以及不良反应, 从而为晚期软组织肉瘤患者的靶向治疗提供一定的依据。在本研究过程中没有死亡病例出现, 患者的治疗结果均可以评价疗效, 结果显示阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤的疗效优于仅用 AIM 方案。两组患者治疗后均出现不同程度的不良反应, 大部分不良反应为 I~II 级, 分级为 III~IV 度不良反应例数均较少。观察组有 10 例蛋白尿, 停药后自行消失, 无

需用药治疗;有 14 例患者有不同程度的高血压,大部分经降压处理后好转;部分患者出现口腔溃疡等症状,溃疡区域予活性银离子抗菌液等处理后可明显改善症状;部分患者出现手足综合征,轻者尿素霜可改善症状,重者停药后可明显改善症状,可见阿帕替尼的不良反应可控,不影响疗效及患者治疗的耐受性,但在使用过程中仍需密切关注其不良反应,尤其是既往有肝肾功能不全、高血压及老年患者。

综上所述,关于软组织肉瘤的抗血管生成靶向药物取得了较好的治疗效果,但是价格昂贵,难以普及。而我国新上市的阿帕替尼价格相对低廉,其联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤提高了患者疾病控制率,降低了疾病进展率,没有明显增加不良反应,耐受性较好,带来临床获益,值得推广应用。但本研究样本量较少,后续的研究需要扩大样本量、延长治疗周期,进一步评估阿帕替尼联合化疗方案的远期疗效。

【参考文献】

- [1] Wendtner C M, Delank S, Eich H. Multimodality therapy concepts for soft tissue sarcomas [J]. Der Internist, 2010, 51(11):1388-1396.
- [2] 牛晓辉,徐海荣. 肢体软组织肉瘤的诊断与治疗 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015, 7(1):1-5.
- [3] Association A C. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas (Version 2015) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(4):310.
- [4] Wang Z, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy[J]. Seminars in Cancer Biology, 2015, 35(Suppl.):S224.
- [5] 孙元珏,张剑军. 软组织肉瘤分子靶向治疗临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 37(1):7-13.
- [6] Ji G, Liu H, Ping Y. Successful treatment of angiosarcoma of the scalp with apatinib: a case report[J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9(1):4989-4992.
- [7] 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, 2011, 8(38):64471-64480.
- [8] Yong Z, Fan T, Wang Y, et al. Advanced alveolar soft part sarcoma responds to apatinib [J]. Oncotarget, 2017, 8(30):50314-50322.
- [9] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.
- [10] Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1[J]. Nature Medicine, 2003, 9(7):936-943.
- [11] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(13):17220-17229.
- [12] Roviello G, Petrioli R, Marano L, et al. Angiogenesis inhibitors in gastric and gastroesophageal junction cancer[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1):31-41.
- [13] 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(9):841-847.
- [14] Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials[J]. Exp Eye Res, 2006, 83(5):1005-1016.
- [15] Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(26):3219-3225.
- [16] 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 Biology & Therapy, 2017(4):1538-1555.