

• 临床研究与应用 •

甲磺酸阿帕替尼在晚期难治性骨与软组织肉瘤治疗中的临床应用观察

康建平 肖砚斌 董苏伟 李文忠 马翔 张漾杰 王雷 龚一帆

摘要 目的:观察甲磺酸阿帕替尼治疗晚期难治性骨与软组织肉瘤的有效性及安全性,同时分析影响患者无进展生存期(progression free survival, PFS)的可能相关因素。方法:选取云南省肿瘤医院2017年6月至2018年9月收治的21例晚期难治性骨与软组织肉瘤患者,予以甲磺酸阿帕替尼片,主要疗效指标为PFS,次要疗效指标为总生存时间(overall survival, OS)。根据实体瘤疗效评定标准 RECIST 1.1 评价临床疗效,包括总缓解率(overall response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR),同时根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)4.0标准随访观察安全性。结果:21例患者均获得随访,截至最后1次随访时间2019年3月31日,无完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR)患者有2例(9.5%),疾病稳定(stable disease, SD)患者7例(33.3%),疾病进展(progressive disease, PD)患者12例(57.1%),ORR为9.5%,DCR为(42.8%),中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为8个月,中位总生存时间(median overall survival, mOS)为14个月。患者的性别、年龄、ECOG评分、组织来源、是否手术、是否化疗对患者PFS的影响差异无统计学意义($P>0.05$),只有服用阿帕替尼前是否有放疗史这一因素对患者PFS的影响差异均具有统计学意义($P<0.05$),有放疗史患者的PFS低于无放疗史患者。Ⅲ级及以上不良反应依次为手足综合征(14.3%)、气胸(14.3%)和贫血(4.8%)。结论:甲磺酸阿帕替尼在治疗晚期难治性骨与软组织肉瘤中显现出一定的疗效,不良反应总体来说是可预见、可控制和可逆转的,对于治疗依从性良好、无其他治疗方法可选择的晚期难治性骨与软组织肉瘤的患者可以尝试。

关键词 阿帕替尼 骨与软组织肉瘤 靶向治疗 疗效分析

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.12.488

Clinical application of apatinib in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma

Jianping Kang, Yanbin Xiao, Suwei Dong, Wenzhong Li, Xiang Ma, Yangjie Zhang, Lei Wang, Yifang Gong

Correspondence to: Yanbin Xiao; E-mail: xiaoybbt@163.com

Department of Orthopedics, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Yunnan 650118, China

Abstract **Objectives:** To observe the efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma, and to analyze the possible related factors affecting the progression-free survival (PFS) of patients. **Methods:** Twenty-one patients with advanced bone and soft tissue sarcoma admitted to the Department of Orthopaedics, Yunnan Cancer Hospital from June 2017 to September 2018, were treated with apatinib tablets. The main efficacy index was progression free survival (PFS), and the secondary efficacy index was overall survival (OS). Clinical efficacy was evaluated according to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1, and overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), and safety were observed according to the National Cancer Institute (NCI) 4.0 standard. **Results:** All of the 21 patients were followed up. At the last follow-up time point, March 31st, 2019, there were no CR, 2 patients (9.5%) with PR, 7 patients with SD (33.3%), and 12 patients with PD (57.1%). The ORR was 9.5%, the DCR was 42.8%, the median PFS was 8 months, and the median OS was 14 months. The patient's gender, age, ECOG score, tissue source, surgery, or chemotherapy had no statistically significant effect on PFS ($P>0.05$). Only the history of radiotherapy before taking apatinib was a factor for patients with PFS. The effect was statistically significant ($P<0.05$), and patients with a history of radiotherapy had a lower PFS than patients without a history of radiotherapy. The adverse reactions of grade Ⅲ and above had hand-foot syndrome (14.3%), pneumothorax (14.3%) and anemia (4.8%). **Conclusions:** Apatinib has a certain effect for advanced bone and soft tissue sarcoma. The adverse reactions are generally predictable, controllable and reversible. Apatinib can be a choice for patients with advanced bone and soft tissue sarcoma with good treatment adherence and no other treatment options.

Keywords: apatinib, bone and soft tissue sarcoma, targeted therapy, efficacy analysis

骨与软组织肉瘤包括骨肉瘤和软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STSs),是一类罕见且极其异质性较强的恶性肿瘤,从全身的间叶组织发展而来,如骨骼、肌肉、肌腱、脂肪、血管、淋巴管、神经和关节周围的组织^[1]。肉瘤占成人恶性肿瘤的1%、儿童恶性肿瘤的15%。其中STSs组织病理亚型多样,包括超过75种组织病理亚型,因此这些肿瘤常常难以诊断,治疗方法有限^[2]。手术和化疗仍是治疗STSs最主要的手段,阿霉素(ADM)+异环磷酰胺(IFO)为一线化疗主要方案^[3]。治疗后复发转移率>50%。低恶性的在局部达到广泛切除后约90%左右可以达到治愈。肉瘤的预后与恶性程度有关,病理高级别的肉瘤患者,初诊时10%已发生转移,即使肿瘤局部控制良好,术后仍有40%~50%的患者会出现局部复发,>50%患者会发生肺等远处转移,预后极差。对于晚期难治性肉瘤的患者,分子靶向治疗和肿瘤免疫治疗逐渐成为首选的治疗方法,国内外已开展多种靶向药物的临床研究。截至目前,仅帕唑帕尼被美国食品药品监督管理局(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。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR),尤其是VEGFR-2所介导的信号级联通路是关键性的调节途径,可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、生存以及通透性的改变,在促进肿瘤血管生成中发挥了重要作用^[4]。目前,有报道研究显示,阿帕替尼在一些晚期软组织肉瘤治疗中表现出较好的疗效^[5-7]。本研究回顾性观察阿帕替尼治疗21例晚期难治性肉瘤的疗效及不良反应。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选取云南省肿瘤医院2017年6月至2018年9月收治的Ⅲ期(根据Enneking分期系统)骨与软组织肉瘤患者21例,纳入标准者:1)经病理学确诊的骨或软组织肉瘤患者;2)不能手术的局部晚期、复发或转移的肉瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究回顾性观察阿帕替尼治疗晚期难治性肉瘤的疗效及不良反应,旨在探索阿帕替尼治疗晚期或转移性肉瘤患者的安全性与有效性。

1.2.2 给药方式 甲磺酸阿帕替尼片,500 mg,1次/d,餐后0.5 h服用(每日服药的时间应尽可能相同),以温开水送服。28 d为1个给药周期。至少连用1个周期,发生完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和病情稳定(stable disease, SD)的患者继续给药直至疾病进展(progressive disease, PD)。不可耐受不良反应或患者要求停药或PD

的患者则终止给药。出现Ⅲ级及以上不良反应的患者暂停用药,对症处理后予减量至250 mg使用,若再次出现Ⅲ级及以上不良反应,则停止用药。

1.2.3 疗效评价 服药前,全面收集1次病史,包括既往治疗史、生命体征、体格检查、ECOG PS评分、血压检测和心电图等,并进行实验室检查,包括血常规、血生化、肝肾功、凝血功能和大小便常规等,影像学检查包括原发病灶部位和(或)转移病灶部位的CT或MRI,作为对比基线。治疗第1个疗程中,每周复查1次上述实验室检查项目及血压等,治疗的前4个疗程中,每个疗程结束时复查1次上述实验室检查及影像学检查,之后改为每2个疗程复查上述实验室检查及影像学检查,与基线对比,评估疗效。

1.2.4 不良反应评价 根据美国国家癌症研究所(NCI)4.0标准评价不良事件的严重程度,共分为0~Ⅳ级。

1.2.5 随访 主要疗效指标: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或死亡时间。次要疗效指标: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。其余疗效指标为:疾病控制率(disease control response, DCR)与客观缓解率(overall response rate, ORR)。根据实体瘤疗效评定标准RECIST 1.1评价临床疗效^[8],分为CR、PR、SD、PD。ORR=CR+PR;DCR=CR+PR+SD。本研究从2017年6月开始随访,随访方式包括住院、门诊及电话随访,随访截止时间为2019年3月31日。无CR, PR患者2例(9.5%),SD患者7例(33.3%),PD患者12例(57.1%),ORR为9.5%,DCR为(42.8%)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。所有的检验均采用双侧检验,生存分析采用Kaplan-Meier法,组间差异采用Log-rank检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共有21例可供评价的晚期难治性肉瘤患者,其中男性12例(57%),女性9例(43%),年龄15~77岁,平均年龄38.3岁,19例(90%)患者ECOG评分0~1分,2例(10%)患者ECOG评分2分。病理类型:骨肉瘤5例(23.8%),滑膜肉瘤4例(19.0%),纤维肉瘤2例(9.5%),上皮样肉瘤2例(9.5%),尤文肉瘤2例(9.5%),软骨肉瘤1例(4.8%),横纹肌肉瘤1例(4.8%),恶性纤维组织细胞瘤1例(4.8%),未分化肉瘤1例(4.8%),腺泡状软组织肉瘤1例(4.8%),透明细胞肉瘤1例(4.8%)。肿瘤原发部位:四肢14例(66.7%),躯干7例(33.3%)。主要转移部位为肺部(81.8%)。18例(81.8%)患者在阿帕替

尼治疗前接受过手术治疗;16例(76.2%)患者在阿帕替尼治疗前接受过一线或二线化疗,化疗药物包括多柔比星、顺铂、异环磷酰胺、达卡巴嗪、长春新碱、甲氨喋呤、依托泊苷等;4例(19.0%)患者在阿帕替尼治疗前接受过放疗。患者一般情况见表1。

2.2 疗效评价

2.2.1 主要疗效指标 21例患者均得到随访,本研究中21例患者mPFS为8个月。PFS生存曲线见图1。

2.2.2 次要疗效指标 次要疗效指标为OS,本研究中21例患者mOS为14个月。OS生存曲线见图2。

2.3 影响PFS的单因素分析

在影响PFS的单因素分析中,对患者的性别、年龄、ECOG评分、组织来源、是否手术、是否化疗、是否放疗等情况对患者PFS的影响进行单因素分析。分析结果见表2,图3。从该分析中可以看出,患者的性别、年龄、ECOG评分、组织来源、是否手术、是否化疗对患者PFS的影响差异无统计学意义($P>0.05$),服用阿帕替尼前是否有放疗史仅该因素对患者PFS的影响差异具有统计学意义($P<0.05$),有放疗史患者的PFS低于无放疗史患者。

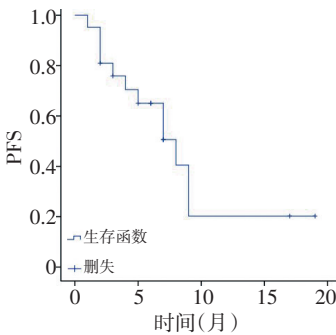


图1 接受甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期难治性骨与软组织肉瘤患者无进展生存曲线

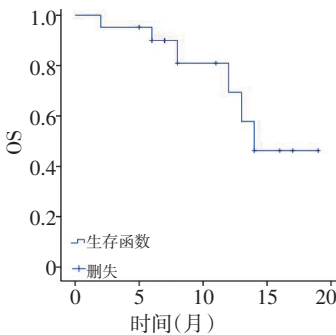


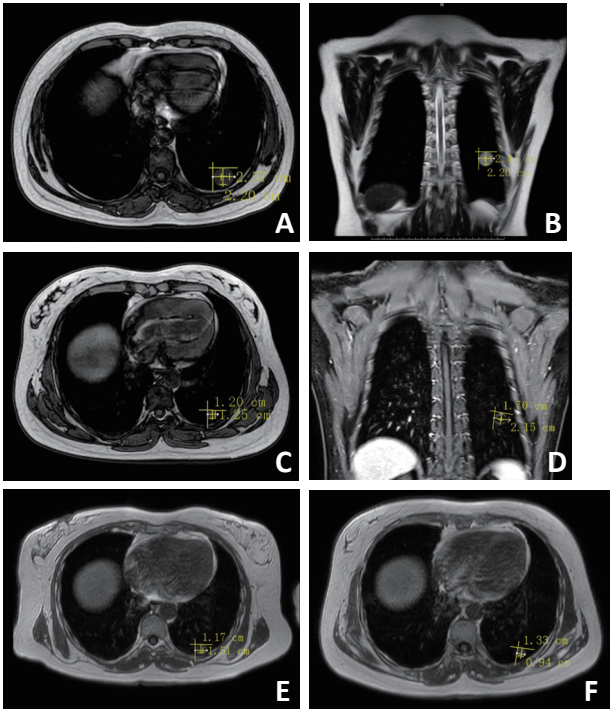
图2 接受甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期难治性骨与软组织肉瘤患者总生存曲线

表1 21例Ⅲ期肉瘤患者的一般临床资料

序号	年龄	性别	诊断	ECOG 评分	是否经过手术治疗	是否经过化疗	化疗方案	是否有放疗史
1	49	男	右足底透明细胞肉瘤并全身多发转移	0	是	是	AI	否
2	76	男	右上臂滑膜肉瘤截肢术后并肺转移	1	是	否	-	否
3	48	男	骶骨软骨肉瘤术后复发	2	是	否	-	否
4	77	男	右臀部恶性纤维组织细胞瘤并肺转移	2	是	否	-	是
5	21	男	左臀部纤维肉瘤并肺转移	0	是	是	MAID	是
6	47	女	右大腿纤维肉瘤并肺转移	0	是	是	MAID	否
7	41	男	右臀部未分化肉瘤	1	是	是	AI	是
8	70	女	右大腿横纹肌肉瘤并肺转移	0	否	否	-	否
9	50	男	右大腿尤文肉瘤截肢术后并肺转移	1	是	是	VACA、IE、TP	否
10	22	女	右小腿腺泡状软组织肉瘤并双肺转移	0	否	否	-	否
11	18	女	骶尾部滑膜肉瘤并双肺转移	0	是	是	AI	否
12	20	女	右胫骨骨肉瘤并肺转移	1	是	是	AP、HDMTX、IFO	否
13	19	男	右胸壁滑膜肉瘤并肺转移	1	否	否	-	否
14	20	女	右胫骨上段骨肉瘤并肺转移	1	是	是	AP、HDMTX、IFO	否
15	35	男	左肱骨近端骨膜骨肉瘤并肺转移	1	是	是	AP、HDMTX、IE	否
16	23	女	左上臂尤文肉瘤并肺转移	0	是	是	EP	否
17	29	女	左大腿上皮样肉瘤并肺转移	1	是	是	AI	否
18	60	男	左肩胛骨上皮样肉瘤并肺转移	1	是	是	TP	否
19	18	男	右股骨下段骨肉瘤并肺转移	1	是	是	AP、HDMTX、IFO	否
20	15	女	右腓骨骨肉瘤并肺转移	1	是	是	AP、TP	否
21	46	男	左小腿滑膜肉瘤并肺、胸壁转移	1	是	是	AI	是

表2 患者临床、病理特征和无进展生存时间的单因素分析

临床病理特征	PFS			P
	平均PFS(月)	95%CI	χ^2	
性别			2.402	0.121
男	7.250	3.538 ~ 1.962		
女	8.280	6.698 ~ 9.873		
年龄(岁)			2.047	0.152
≤50	9.770	5.843 ~ 13.694		
>50	4.750	0.965 ~ 8.535		
ECOG 评分(分)			0.659	0.417
0 ~ 1	7.330	4.731 ~ 9.924		
2	13.000	4.684 ~ 21.316		
组织来源			0.813	0.367
骨或软骨来源	14.170	8.692 ~ 19.641		
软组织来源	7.160	4.469 ~ 9.857		
是否有手术史			0.341	0.559
是	8.660	4.962 ~ 12.361		
否	8.500	7.520 ~ 9.840		
是否有化疗史			0.369	0.544
是	7.780	4.202 ~ 11.365		
否	9.500	4.665 ~ 14.335		
是否有放疗史			4.029	0.045
是	4.750	2.173 ~ 7.327		
否	9.696	5.883 ~ 13.509		



A: 治疗前水平位;B: 治疗前冠状位;C: 治疗1周期后水平位;D: 治疗1周期后冠状位;E: 治疗2周期后水平位;F: 治疗5周期后水平位
图3 接受阿帕替尼治疗前及治疗1周期、2周期、5周期后影像

2.4 不良反应观察

本研究在随访观察中,常见的不良反应依次为手足综合征、疼痛、高血压、腹泻、贫血、气胸、口腔黏膜炎、蛋白尿、乏力、伤口愈合不良、睡眠障碍、声嘶、恶心和呕吐等,其中多数反应为Ⅰ~Ⅱ级,Ⅲ级及以上不良反应依次为手足综合征(14.3%)、气胸(14.3%)和贫血(4.8%)。具体发生病例数及比例见表3。

2.5 典型病例

患者女性,47岁,右大腿纤维肉瘤并肺转移。接受阿帕替尼治疗前及治疗1、2和5个周期后影像见图3,可见肺部转移病灶持续缩小。该例患者出现的不良反应主要为手足综合征、高血压和气胸。

表3 不良反应发生病例数及分级比例

不良反应	Ⅰ级(%)	Ⅱ级(%)	Ⅲ级(%)	Ⅳ级(%)	Ⅲ级+Ⅳ级(%)
手足综合征	2(9.5)	6(28.6)	3(14.3)	0	3(14.3)
贫血	1(4.8)	1(4.8)	1(4.8)	0	1(4.8)
气胸	0(0)	0(0)	3(14.3)	0	3(14.3)
高血压	1(4.8)	3(14.3)	0(0)	0	0(0)
疼痛	1(4.8)	5(23.8)	0(0)	0	0(0)
乏力	1(4.8)	2(9.5)	0(0)	0	0(0)
伤口愈合不良	0(0)	2(9.5)	0(0)	0	0(0)
口腔黏膜炎	0(0)	3(14.3)	0(0)	0	0(0)
蛋白尿	3(14.3)	0(0)	0(0)	0	0(0)
发热	1(4.8)	0(0)	0(0)	0	0(0)
腹泻	1(4.8)	3(14.3)	0(0)	0	0(0)
睡眠障碍	2(9.5)	0(0)	0(0)	0	0(0)
血尿	1(4.8)	0(0)	0(0)	0	0(0)
声嘶	0(0)	1(4.8)	0(0)	0	0(0)
食欲下降	2(9.5)	0(0)	0(0)	0	0(0)
恶心	1(4.8)	0(0)	0(0)	0	0(0)
呕吐	1(4.8)	0(0)	0(0)	0	0(0)

3 讨论

目前,对于骨与软组织肉瘤的治疗,仍以手术、化疗和放疗为主,其目的是抑制肿瘤的增殖、预防转移,从而提高生存率。但由于肉瘤的病理特点具有高度异质性,晚期难治性肉瘤的治疗仍无标准方法,许多指南、专家共识推荐该类患者参加临床试验^[9-10]。在国内外众多研究中,关于肿瘤的生长与血管生成之间的关系尤为引人关注,肿瘤血管新生理论之父,美国国家科学院院士Folkman于1971年提出“当肿瘤的体积>2 mm³的时候,肿瘤的血供消失,肿瘤细胞会分泌出许多细胞因子,其能促进肿瘤的血管生成并使肿瘤出现浸润和转

移”,随着该假说的提出,学界开始重点研究肿瘤血管生成的相关理论,并努力尝试转化为临床所用^[11]。VEGF 及其受体(VEGFR),尤其是 VEGFR-2 所介导的信号级联通路是其中关键的调节途径,可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、生存以及通透性的改变,在促进肿瘤血管生成中发挥重要作用^[12]。甲磺酸阿帕替尼片是由中国拥有自主知识产权的小分子 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂 PTK787 的衍生化合物,阿帕替尼在很低的浓度即能有效抑制 VEGFR,较高浓度还能抑制血小板源性生长因子受体(PDGFR)、c-Kit 及 c-Src 等激酶。药效学研究表明阿帕替尼可抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性,阻断 VEGF 结合后的信号传导,导致肿瘤血管生成抑制。

2014 年经中国国家食品药品管理监督总局批准(FDA),阿帕替尼用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。对于骨与软组织肉瘤而言,目前仅帕唑帕尼被 FDA 批准用于晚期软组织肉瘤的二线治疗、伊马替尼可用于无法手术切除或复发、转移的隆突性皮肤纤维肉瘤的治疗,但帕唑帕尼在中国尚未上市。因此,众多研究者把目光瞄向了自主研发的小分子 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂-阿帕替尼。2016 年 ASCO 会议报道青岛大学附属医院张晓春教授的阿帕替尼治疗晚期肉瘤的初始临床经验,收集了 2014 年 12 月至 2015 年 5 月接受阿帕替尼治疗的 6 例肉瘤患者并进行回顾性分析,所有病例诊断均经病理证实,其中软组织肉瘤 2 例,腹腔肉瘤 1 例,骨肉瘤 1 例,乳腺肉瘤 1 例,软骨肉瘤 1 例,男性 3 例,女性 3 例。服用阿帕替尼治疗 1 个月后进行影像学评估,6 例患者中 3 例达 PR,3 例 SD。Zhu 等^[13]的报道中,有 31 例骨与软组织肉瘤患者应用阿帕替尼治疗,其临床获益率为 75.0%,mPFS 时间为 4.25 个月,mOS 为 9.43 个月;Zhou 等^[14]报道了 1 例骨肉瘤并肺转移患者应用阿帕替尼疗效,其 PFS 为 11 个月;Ji 等^[15]报道了 1 例晚期恶性纤维组织细胞瘤患者接受阿帕替尼治疗 2 个周期后,肺部转移病灶获得 PR;Li 等^[6]报道了 16 例晚期骨与软组织肉瘤患者使用阿帕替尼的疗效,2 例获得 PR,mPFS 达 8.84 个月。在上述个案及小样本报道的支持下,本研究纳入 21 例晚期难治性骨与软组织肉瘤患者予以甲磺酸阿帕替尼治疗,以观察其有效性及安全性。

本研究中,21 例患者 mPFS 为 8 个月,该结果与 Li 等^[6]所报道的阿帕替尼治疗晚期骨与软组织肉瘤所获得的结果 8.84 个月相仿;与帕唑帕尼治疗晚期转移性软组织肉瘤所获得的 PFS(4.6 个月)^[16]相比,超出 3.4 个月。另外,本研究所获得 mOS 为 14 个月,该

结果远大于其他研究所获得的 mOS,原因可能并非本研究真正获得较长的 mOS,而是可能和随访时间较短引起数据分析统计中删失结果较多,到达终点事件的结果较少有关;另一方面,部分患者疾病进展出组后,综合阿帕替尼的治疗,转而尝试其他靶向药物的治疗,如帕唑帕尼、安罗替尼、舒尼替尼等,上述因素均影响 OS。在影响 PFS 的单因素分析中,本研究显示患者的性别、年龄、ECOG 评分、组织来源、是否手术、是否化疗对患者 PFS 的影响未显示差异无统计学意义($P>0.05$),仅服用阿帕替尼前是否有放疗史这一因素对患者 PFS 的影响显示差异具有统计学意义($P<0.05$),有放疗史患者的 PFS 低于无放疗史患者,然而,在其他学者的研究中,放疗联合抗血管生成药物治疗这一治疗模式在多种实体瘤中都显现出良好的效果^[17-19],分析原因可能是因为无放疗史的患者相较无放疗史的患者,病情较重,经过手术、化疗和放疗等多种治疗办法后仍不能控制肿瘤生长和转移,最终选择使用阿帕替尼治疗,最后导致了有放疗史患者的 PFS 低于无放疗史患者。同时,本研究有放疗史患者 4 例,样本量小,有可能是偏倚引起,最终结论有待继续扩大样本量后再行分析。由于本研究中入组患者数量较少且病种分散,因此仅将入组患者的病灶组织来源简单地分为骨或软骨来源、软组织来源两大类,尽管统计学结果显示这两大类组织来源对患者 PFS 无影响,但是从生存曲线上看,骨或软骨来源的肉瘤显示出了更好的 PFS 倾向,在 Sulzbacher 等^[20]的研究中证明其具有高 VEGF 表达的骨肉瘤患者显示出 OS 较短的趋势,而作为小分子 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂的阿帕替尼则能够诱导骨肉瘤细胞的自噬和凋亡通过使 VEGFR-2/STAT3/BCL-2 途径失活^[18],阿帕替尼在骨肉瘤中的疗效是否比软组织肉瘤好亟需进一步研究。

本研究在随访观察中,常见的不良反应依次为手足综合征、疼痛、高血压、腹泻、贫血、气胸、口腔黏膜炎、蛋白尿、乏力、伤口愈合不良、睡眠障碍、声嘶、恶心、呕吐等,其中多数反应为 I ~ II 级,III 级及以上不良反应依次为手足综合征(14.3%)、气胸(14.3%)和贫血(4.8%)。对于大多数 I ~ II 级不良反应,通过药物调整剂量后可以得到逆转。对于服药过程中出现的高血压症状,这可能与体循环血管阻力增高有关,阿帕替尼抑制血管内皮生长,使得 VEGF 信号通路受阻,减少了一氧化氮的释放,导致血管僵硬致收缩,进而增高血管阻力,引发高血压^[18]。同时,也与患者的精神压力有关,由于肿瘤患

者往往压力较大,会促使交感神经系统亢奋,使得血浆儿茶酚胺浓度增高,小动脉及毛细血管收缩增强,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血压升高^[19]。针对高血压这一不良反应,同样可以通过药物剂量调整和(或)辅以使用降压药物亦可将血压调整至 140 mmHg/90 mmHg 左右。目前,对于抗肿瘤药物引起手足综合症的机制尚未明确,但有报道称,抗肿瘤药物引起手足综合症可能是由于血浆浓度达到峰值或是药物在体内累积剂量过大引起,亦可能与足部、手等部位丰富血液、汗腺发达、温度较高、局部压力、皮肤二氢嘧啶脱氢酶活性低和胸苷磷酸化酶高表达等有关^[20]。使用凡士林软膏、京万红软膏等保持皮肤的湿润;外出时涂抹防晒霜或者打伞等减少紫外线的吸收;日常运动以散步、慢走为宜;休息时适当抬高肢体可避免血液的瘀积等方法均可缓解这一症状^[21]。

值得引人注意的是,本研究中曾出现第 1 例患者气胸(14.3%)这一不良反应。随即查阅相关文献后罕有阿帕替尼治疗后出现气胸的报道。在随后的观察随访时间里,相继出现 2 例患者发生气胸症状。再次复习相关文献,既往有国外研究者报道在应用帕唑帕尼过程中出现了气胸症状^[22]。关于气胸的发生原因有多种原因,有研究^[23]认为可能与肺转移瘤的胸膜侵犯和靶向治疗引起的肿瘤坏死及空洞形成有关。另外,刘佳勇等^[24]的观点认为:靶向药物引起的气胸还可能与肿瘤的亚型相关。在应用盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 II b 期多中心临床试验中,有 14 例腺泡状软组织肉瘤被纳入实验组,其中 1 例腺泡状软组织肉瘤患者发生气胸,其研究者分析认为腺泡状软组织肉瘤特殊的缓慢生长方式可能不易导致胸膜的破坏。因此,在经过靶向治疗后,肿瘤即使坏死,也并不容易导致气体渗漏。本研究中随访发现的 3 例气胸很有可能与服用阿帕替尼相关。有研究提示,经过帕唑帕尼治疗后,气胸的发生率约为 7.0%~10.3%^[25-26]。与本研究对比后可以发现阿帕替尼治疗骨与软组织肉瘤后引起气胸症状可能性稍大。当然,本研究样本量较小,证据尚显不足。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼在治疗晚期难治性骨与软组织肉瘤中显现出一定的疗效,不良反应总体来说是可预见、可控制和可逆转的,对于治疗依从性良好、无其他治疗方法可选择的晚期难治性骨与软组织肉瘤的患者可以尝试使用。但是本研究样本量小,亟需扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] Bramwell VHC. Management of advanced adult soft tissue sarcoma

- [J]. *Sarcoma*, 2003, 7(2):43-55.
- [2] Meyer M, Seetharam M. First-line therapy for metastatic soft tissue sarcoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(1):6.
- [3] 王臻. 晚期软组织肉瘤的治疗:机遇与挑战[J]. *中国骨与关节杂志*, 2019(1):1-2.
- [4] Liqnet F, Benzekry S, Wilson S, et al. Theoretical investigation of the efficacy of antiangiogenic drugs combined to chemotherapy in xenografted mice[J]. *J Theor Biol*, 2013, (320):86-99.
- [5] Min D, Jingwang B, Xiaohong L. 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*, 2016, 95(31):e4368.
- [6] Li F, Liao Z, Zhao J. Efficacy and safety of apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64471-64480.
- [7] 吕汪霞. 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[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(6):592-596.
- [8] 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.
- [9] 郭卫,牛晓辉,肖建如,等. 骨肉瘤临床循证诊疗指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(4):53-66.
- [10] 王臻,王佳玉,徐海荣,等. 肢体软组织肉瘤临床诊疗专家共识的解读[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014(7):637-648.
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmark of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [12] 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.
- [13] 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):189-204.
- [14] Zhou Y, Zhang W, Tang F. A case report of apatinib in treating osteosarcoma with pulmonary metastases[J]. *Medicine*, 2017, 96(15):e6578.
- [15] 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 Therapy*, 2016, (9):643-647.
- [16] 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.
- [17] 刘国慧,王春波,鄂明艳. 放疗联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌的机制及研究前景[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(12):847-851.
- [18] 谭叶,王效军,李美玲,等. 重组人内皮抑素联合放疗对小鼠胃癌移植瘤的生长抑制作用及机制的研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(3):187-192.
- [19] 刘珊珊,尚昌玲,韩云炜,等. 阿帕替尼联合放疗对 CNE-2 鼻咽癌裸鼠的实验研究[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(04):347-352.
- [20] Sulzbacher I, Birner P, Trieb K. Expression of osteopontin and vascular endothelial growth factor in benign and malignant bone tumors [J]. *Virchows Archiv*, 2002, 441(4):345-349.
- [21] Liu K, Ren T, Huang Y, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma[J].

- Cell Death Dis, 2017, 8(8):e3015.
- [22] Balijepalli C, Bramlage P, Löscher C. Prevalence and control of high blood pressure in primary care-results from the German metabolic and cardiovascular risk study (GEMCAS)[J]. Hypertens Res, 2014, 37(6):580-584.
- [23] Lackland DT. Racial Differences in Hypertension: Implications for High Blood Pressure Management[J]. Am J Med Sci, 2014, 348(2):135-138.
- [24] 刘佳勇,樊征夫,李舒. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 II 期多中心临床试验的单中心数据分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(20):46-50.
- [25] 甘海洁,卢晓. 靶向药甲磺酸阿帕替尼不良反应及护理干预研究进展[J]. 当代护士(下旬刊), 2018, 25(10):13-16.

- [26] Verschoor AJ, Gelderblom H. Pneumothorax as adverse event in patients with lung metastases of soft tissue sarcoma treated with pazopanib: a single reference centre case series[J]. Clinical Sarcoma Research, 2014, 4(1):14.

(2019-04-29 收稿)

(2019-07-02 修回)

(编辑:杨红欣 校对:孙喜佳)

作者简介

康建平 专业方向为骨与软组织肿瘤的临床诊疗。

E-mail: kangjp92@163.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担2019年第46卷第12期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

于 新	教授	北京海军总医院
王亚非	副主任医师	天津医科大学肿瘤医院
王晓芳	主任医师	天津医科大学肿瘤医院
平凌燕	副主任医师	北京肿瘤医院
刘伦旭	教授	四川大学华西医院
刘红利	教授	华中科技大学附属协和医院
汪 栋	教授	解放军第八一医院
陈卫国	教授	南方医科大学南方医院
陈燕坪	副主任医师	福建省肿瘤医院
周 杰	主任医师	联勤保障部队第940医院
赵东升	副主任医师	第四军医大学西京医院
彭汉伟	教授	汕头大学医学院附属肿瘤医院
程 琳	主任医师	北京大学人民医院
韩安家	教授	中山大学附属第一医院