

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.019

· 个案报告 ·

阿帕替尼联合派姆单抗治疗晚期纤维肉瘤获益一例报告并文献复习

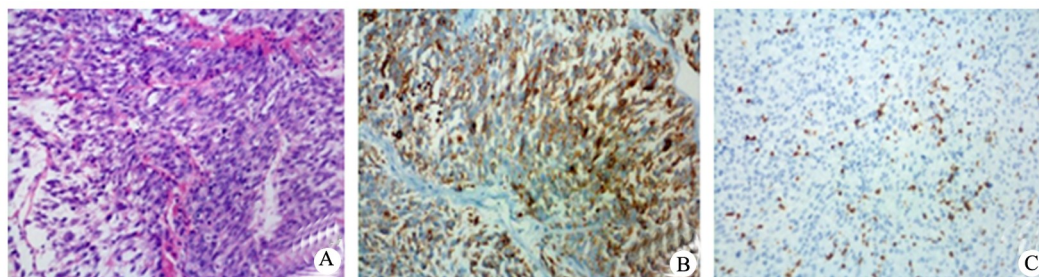
A case report of apatinib combined with pembrolizumab in the treatment of advanced fibrosarcoma and literature review

岳武恒¹, 沈洁², 谢丽², 刘宝瑞², 邹征云^{1,2} (1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏南京 210000)

1 病例资料

患者男, 62岁, 2015-10-20因发现“右胸壁肿块伴疼痛1个月余”在南京鼓楼医院心胸外科行“胸壁肿物切除术”, 术后病理示: 高级别纤维肉瘤, 局灶区域肿瘤组织浸润肌肉达切缘。2015-11-30因PET-CT提示“右胸壁术区结构紊乱, 局部代谢增高, 右侧肱骨头旁软组织局部代谢结节状增高, 肿瘤累及不能除外”再次行“右胸壁扩大切除+右上臂占位切除术”, 术后病理未见肿瘤组织残留。后患者因肿瘤局部多次复发, 于2016-03-28、2016-11-09行“右胸壁占位切除术”, 术后病理均证实为纤维肉瘤。末次术后, 于

2016-12-20至2017-01-26在江苏省肿瘤医院行“胸壁术后瘤床DT 60 Gy/30f, 扩大预防区 50.4 Gy/28 f”放疗, 过程顺利。2017-05-17复查, 影像学显示: 双肺新见多发结节影, 纵隔新见多发肿大淋巴结, 考虑转移。患者于2017-06转至南京鼓楼医院肿瘤中心就诊, 病理科会诊(2016-11-09手术病理组织)示: 组织学符合纤维肉瘤; 免疫组化: 肿瘤细胞表达PD-1(-)、PD-L1(++、>50%)、CD3(散在+)、VEGFR2(-)、MLH1(+)、MSH2(+)、MSH6(+)、PMS2(+)、NY-ESO1(-)、Ki67(约70%)(图1)。2017-06-09复查CT示: 双肺多发结节影、纵隔多发肿大淋巴结(图2)。



A: H-E 染色; B: PD-L1(++、>50%); C: CD3(+)

图1 患者2016-11-09右胸壁切除病灶的组织学及相关免疫组化表现($\times 200$)

患者及家属因个人原因拒绝行全身化疗, 于2017-06-09起口服阿帕替尼0.25 g/次、1次/d, 靶向抗血管生成治疗至今。2017-06-17患者二代基因检测结果回示: 无基因突变对应相关靶向药物推荐; 肿瘤突变负荷(TMB): 1.7个突变/Mb; 错配修复相关基因(MMR)突变: 无; 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态: 阴性。因患者PD-L1(++), 考虑免疫治疗获益可能, 于2017-06-23至2018-01-05联合派姆单抗(pembrolizumab/keytruda)药物150 mg 1次/d, 静脉滴注, 3周为1个周期, 共计治疗9个周期。治疗2个周期后复查CT, 肺部及纵膈病灶较前明显减小, 部分病灶消失; 按照RECIST1.1标准, 疗效

评价PR。治疗4个周期后复查CT, 提示病灶仍有缩小; 6、8个周期治疗后复查CT, 示部分病灶仍有缩小总体稳定(图2)。

【基金项目】 南京市医学科技发展计划资助项目(No.ZKX15012)。Project supported by Nanjing Medical Science and Technology Development Foundation(No.ZKX15012)

【作者简介】 岳武恒(1991-), 男, 硕士生, 主要从事恶性肿瘤的中西医结合及生物免疫治疗研究, E-mail: 737281405@qq.com

【通信作者】 邹征云(ZOU Zhengyun, corresponding author), 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫治疗的研究, E-mail: zouzhenyuan001@163.com

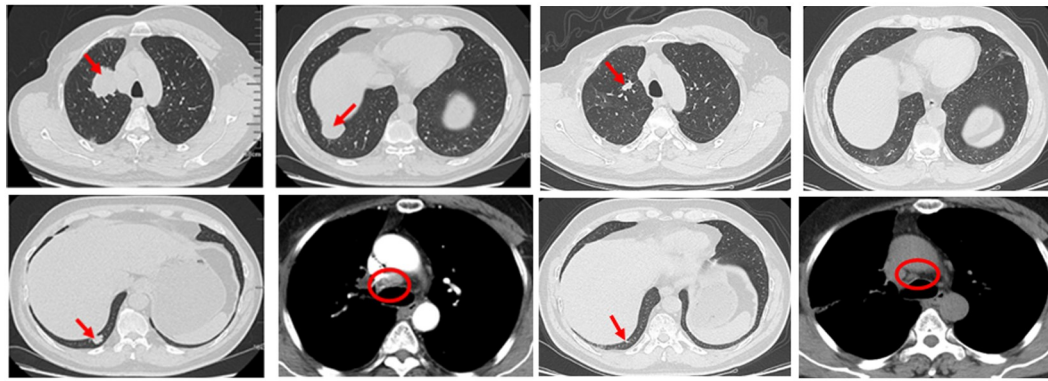


图2 患者入院时双肺多发转移病灶、纵膈肿大淋巴结基线CT(2017-06-09)和治疗后CT图像(2018-01-05)

患者在治疗过程中耐受良好,仅在口服阿帕替尼1周后出现一过性声音嘶哑;复查CT示双肺间质性改变较前有所加重,因患者无任何症状未予特殊处理,由于肺部及纵膈淋巴结病灶进一步缩小,患者要求继续原方案治疗;2017-11-02复查CT示双肺间质性改变较前减轻(图3)。目前该患者仍在治疗随访中。

2 讨论

近年来软组织肉瘤发病率有所上升,但纤维肉瘤在临床中并不常见(约占所有软组织肉瘤的10%)^[1]。其发生在皮肤或皮下表浅部位的分化较好、生长慢、不易转移;处于筋膜、肌肉等深处一般分化较差、生长迅速、易复发,且常伴血行转移^[2]。目前对于四肢和躯干的原发性软组织肉瘤(包括纤维肉瘤)仍以手术切除为主,辅以化疗及术前或术后放疗等。但对于晚期转移性纤维肉瘤,除了局部性治疗(手术、放疗或介入等),可以选择单药蒽环类、达卡巴嗪

或异环磷酰胺化疗,也可以选择联合放疗方案化疗。目前蒽环类和/或异环磷酰胺为基础的方案仍然是一线标准化疗,但有效率仅在10%~25%,而二线化疗目前尚无标准方案,可选择紫杉类、吉西他滨、长春碱类及曲贝替定、艾瑞布林等新型化疗药物^[3]。

目前抗血管生成在抗肿瘤治疗中受到极大重视,有以VEGF/VEGFR、PDGFR或FGFR为靶点的多个抗血管生成药物如帕唑帕尼^[4]、olaratumab^[5]等被FDA批准用于晚期软组织肉瘤的治疗。阿帕替尼是我国上市的新型抗血管生成靶向药物,目前主要用于治疗二线化疗失败的晚期胃癌患者,在软组织肉瘤中亦有个案报道^[6]及小样本临床研究。如天津市肿瘤医院对16例经过一线或多线化疗的晚期软组织肉瘤患者予以阿帕替尼治疗(500 mg/次,1次/d,4周为1个周期),最终有10例患者进行疗效评估,ORR为20%,DCR为80%,mPFS为8.84个月^[7]。因此阿帕替尼治疗晚期软组织肉瘤是一个可选治疗方案。

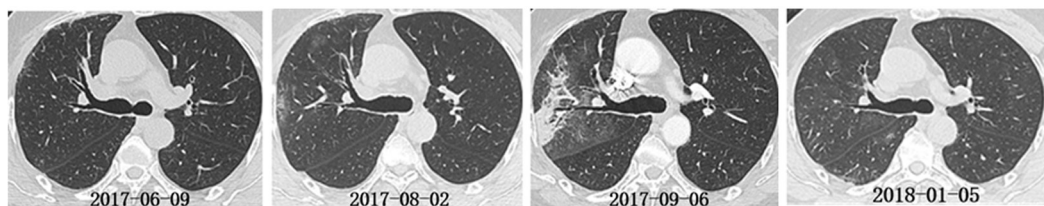


图3 治疗过程中患者免疫性肺炎的CT图像

近年来免疫治疗异军突起,特别是免疫卡控点抑制剂在非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤等多种实体肿瘤的治疗中取得了令人瞩目的成绩。目前已有多项临床试验(NCT02301039、NCT02500797、NCT03138161等)将免疫卡控点抑制剂单药或联合用于晚期软组织肉瘤的治疗。在SARC028研究中入组了42例经过一至三线抗肿瘤治疗的晚期患者,所有患者均每3周给予派姆单抗200 mg静脉治疗1次,最终有40例患者接受了疗效评估,ORR为18%,12

周PFS为55%;对其中符合检测质量要求的肿瘤组织样本进行分析显示,PD-L1表达阳性(>1%)的仅有3例,病理类型均为多形性未分化肉瘤,其中就有2例患者有效(1例CR、1例PR)^[8]。对于目前而言,PD-L1是否高表达是预判药物效果的金指标,在PD-L1高表达的患者中,PD-1单抗药物有效率明显优于PD-L1阴性患者^[9]。但单用PD-L1预测疗效并不完美,因而对于一系列可能与免疫治疗相关的生物标记物如MSI-H^[10]、dMMR、TMB^[11]及肿瘤淋巴细胞浸润程度

等都是肿瘤免疫治疗领域的热门课题。该患者虽然二代测序结果显示无dMMR、MSI-H及TMB-H,但免疫组化示PD-L1(++,>50%)高表达,且存在肿瘤淋巴细胞浸润(CD3⁺);因而如何应对临床中各类免疫治疗相关生物标记物之间错综复杂的关系,从中筛选出更多将从免疫治疗中获益的患者,也是未来肿瘤精准治疗的方向与目标。

该患者在治疗过程中曾出现免疫相关肺炎,且明显与治疗疗效呈正相关。患者治疗2个周期后肺部及纵隔淋巴结病灶明确缩小,此时肺部即开始出现明显间质性炎症改变,且主要局限在靶病灶所处肺叶;随着治疗进行,病灶继续缩小且部分病灶消失,肺部间质性炎症改变也逐步加重;后随着病灶缩小达到稳定时,肺部间质炎症改变也开始自行好转。虽然目前免疫相关不良事件(irAES)的发生机制尚不特别清楚,但其临床意义已被关注。在对恶性黑色素瘤的PD-1单抗药物治疗的回顾性研究^[12]中,已发现皮肤相关的irAES与疗效之间存在显著相关性。对非小细胞肺癌运用PD-1单抗药物治疗的一项回顾性研究^[13]表明,出现irAES的患者ORR为52%,中位PFS为9.2个月,优于未出现irAE患者(ORR为28%,中位PFS为4.8个月)。

该患者为当今肿瘤综合治疗获益的典型,曾经历多次手术、局部放疗、口服小分子靶向及免疫卡控点药物治疗,目前长期生存且拥有良好的生活质量。对于各种肿瘤治疗手段的联合运用及联合时机的进一步探索,将充分发挥肿瘤综合治疗的优势,未来会使更多的肿瘤患者获益。

[关键词] 纤维肉瘤;阿帕替尼;派姆单抗;晚期

[中图分类号] R734.4; R73-36² [文献标识码] D

[文章编号] 1007-385X(2018)09-0960-03

[参考文献]

- [1] 杨雷,方志伟,樊征夫,等. 1999-2013年北京市软组织肉瘤发病特征及趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(6): 471-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.06.013.
- [2] SKAFIDA E, KOKKALI S, NIKOLAOU M, et al. Metastatic soft tissue sarcoma: current treatment landscape and future perspectives [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(6): 537-543. DOI: 10.1080/14737140.2017.1321989.
- [3] 石远凯, 郝博. 软组织肉瘤治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, (24): 1556-1560. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20141668.
- [4] GRAAF W, BLAY J, CHAWLA S, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2012, 379(9829): 1879-1883. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5.
- [5] TAP W, JONES R, VAN T, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10043): 488-497. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6.
- [6] 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(7): 643-646. DOI: 10.2147/OTT.S96133.
- [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, 2017, 8(38): 64471-64480. DOI: 10.18632/oncotarget.16293.
- [8] TAWBI H, BURGESS M, BOLEJACK V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1493-1501. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.
- [9] GANDINI S, MASSI D, MANDALÀ M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 100(2): 88-98. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.001.
- [10] KOREHISA S, OKI E, IIMORI M, et al. Clinical significance of programmed cell death-ligand 1 expression and the immune micro-environment at the invasive front of colorectal cancers with high microsatellite instability [J]. Int J Cancer, 2017, 142(4): 822-832. DOI: 10.1002/ijc.31107.
- [11] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers [J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(11): 2598-2608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
- [12] BOUDEWIJNS S, WESTDORP H, KOORNSTRA R, et al. Immune-related adverse events of dendritic cell vaccination correlate with immunologic and clinical outcome in stage iii and iv melanoma patients [J]. J Immunother, 2016, 39(6): 241-248. DOI: 10.1097/CJI.000000000000127.
- [13] SATO K, AKAMATSU H, MURAKAMI E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. Lung Cancer, 2018, 115(1): 71-74. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.11.019.

[收稿日期] 2018-05-04

[修回日期] 2018-07-09

[本文编辑] 王映红