

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.043

◇ 药物与临床 ◇

阿帕替尼降低平滑肌肉瘤瘤体微血管密度的病例验证

季艳霞, 康振桥, 赵艳争, 杨慧敏, 王忠瑜, 郭青

作者单位: 邯郸市中心医院肿瘤科, 河北 邯郸 056000

基金项目: 北京医卫健康公益基金会“医学科学研究基金”项目(YWJKJHKYJJ-F1169B)

摘要:目的 观察阿帕替尼治疗前后瘤体微血管密度的变化。方法 选择2016年5月邯郸市中心医院收治的1例平滑肌肉瘤病人,第1次根治手术组织行免疫组织化学染色,术后行6周期化疗,腹部CT提示复发后口服阿帕替尼250 mg,每天1次,治疗5.5个月再次复发后行第2次手术取病理,组织免疫组织化学CD34染色,观察阿帕替尼治疗前后瘤体微血管密度的变化情况。结果 阿帕替尼治疗平滑肌肉瘤,治疗后瘤体微血管密度显著降低,腹部CT提示4个月后腹腔肿瘤较前缩小。结论 阿帕替尼可降低平滑肌肉瘤微血管密度,从而抑制肿瘤生长。

关键词:平滑肌肉瘤; 阿帕替尼; 微血管; 内皮生长因子; 结肠成像,计算机体层摄影; 微血管密度

Apatinib reduces microvascular density in leiomyosarcoma: a case report

JI Yanxia, KANG Zhenqiao, ZHAO Yanzheng, YANG Huimin, WANG Zhongyu, GUO Qing

Author Affiliation: Oncology Department, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To observe changes in microvessel density after treatment with apatinib in leiomyosarcoma. **Methods** We received a patient with leiomyosarcoma who was treated in Handan Central Hospital in May 2016. The first radical operation was performed by immunohistochemical staining, and 6 cycles of chemotherapy were performed after surgery. After abdominal recurrence, oral apatinib (250 mg, qd, po) was treated. Recurrence after 5.5 months, the second operation was performed for pathology, and tissue immunohistochemical staining for CD34 was performed to observe the changes of tumor microvessel density after treatment with apatinib. **Results** Apatinib was used to treat leiomyosarcoma, and the microvessel density of the tumor was significantly reduced after treatment. Abdominal CT indicated that abdominal lesions was smaller after 4 months. **Conclusion** Apatinib reduces microvascular density in leiomyosarcoma, and inhibits tumor growth.

Key words: Leiomyosarcoma; Apatinib; Microvessels; Endothelial growth factors; Colonography, computed tomographic; Microvessel density

恶性肿瘤的发生依赖新生血管生成^[1]。微血管生长是血管生长的替代标记,微血管密度(microvascular density, MVD)可以反映肿瘤新生血管的活性程度^[2],有研究认为高MVD与肿瘤局部区域控制不良和低生存率有关。

阿帕替尼属于小分子抗血管生成抑制剂,竞争性结合血管内皮细胞生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2),阻止VEGF与VEGFR的结合,阻断下游信号通路,抑制血管生成,阻止肿瘤生长^[3]。2014年10月阿帕替尼被我国食品药品监督管理总局批准用于经两种系统化疗失败的晚期胃或胃食管结合部腺癌的治疗^[4],阿帕替尼在其他恶性肿瘤中也已经进行相应的临床研究,初步疗效确切,但尚未获批适应证。

恰邯郸市中心医院肿瘤科收治1例平滑肌肉瘤病人,术后复发,一线化疗后进展,口服阿帕替尼后再进展,二次手术切除,临床极少可获得服用阿帕替尼后的大病理,故将病人两次开腹手术的大体病理切片CD34染色并对照,旨在从微观世界展示阿帕替尼治疗前后瘤体MVD的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 女,38岁,结肠回盲部浆膜侧平滑肌肉瘤,治疗流程如下:2016-05-26收治于邯郸市中心医院,行第1次根治手术,肿瘤大小13 cm×11 cm×9 cm,肠系膜淋巴结未见瘤组织(0/6),免疫组织化学染色显示:Ki67(65%),CD34(-),CD117(极少量+),S100(-),DOG1(-),Desmin(弥漫+),Bel(-)。2016-07-26至2016-11-30接受异环磷酰胺(IFO)6.0

g+表柔比星(EPI-ADM) 90 mg/21 d化疗6周期, 2017-02-21检查腹部CT提示复发,开始服用阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号16112656)250 mg,每天1次,期间复查CT根据实体瘤的疗效(RECIST)评价标准,疗效最佳评价为部分缓解(PR)。2017-08-04再次复查CT判效为病变进展(PD)。停药2周后2017-08-28开腹手术切除,术后病理:腹膜后梭形细胞肿瘤伴凝固型坏死,考虑复发,术后至2018年1月口服拉司太特联合沙利度胺,耐受性尚可,将两次开腹手术的大病理切片,CD34染色并对照观察。本研究病人知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 CD34兔抗人单克隆抗体(浓度为1:100)由福州迈新公司提供。二抗酶标羊抗兔IgG聚合物PV-6000由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。

1.2.2 实验方法 从病理档案中取出该病人的标本蜡块,连续切片,切片厚约5 μ m,制成的切片,备染和免疫组织化学染色。

2 结果

2.1 病人服用阿帕替尼前后肿瘤组织CD34的表达情况 免疫组织化疗CD34染色显示阿帕替尼治疗后微血管密度减少。见图1。

2.2 服用阿帕替尼前后复查腹部CT情况 服用阿帕替尼后病人腹腔肿瘤较前缩小。见图2。

3 讨论

平滑肌肉瘤是恶性间叶组织肿瘤,占所有软组织肿瘤的5%~10%,除局部浸润邻近器官和组织外,血行播散是最主要的途径。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)治疗指南推荐手术联合放疗是软组织肉瘤最主要的治疗手段,化疗可以作为治疗的补充,但是重要血管受累是限制肿瘤完全切除的常见原因,故切除后仍有40%~82%的复发率,大多都预后不良。目前平滑肌肉瘤的全身治疗手段依然非常有限,而分子靶向治疗为病人带来了生存获益,其中新型口服血管生成抑制剂帕唑帕尼,靶向于血管内皮生长因子受体(VEGFR),通过抑制对肿瘤供血的新血管生成而起作用。对于平滑肌肉瘤和滑膜肉瘤,帕唑帕尼开展的Ⅱ期临床试验结果证实其疗效确切,进一步开展的Ⅲ期临床试验结果证实,试验组无进展生存期(PFS)延长了3个月(4.6个月比1.6个月),基于帕唑帕尼开展的该项Ⅲ期临床试验

研究的结果,帕唑帕尼被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗转移性软组织肉瘤^[5],但是该药在中国尚未上市。阿帕替尼与帕唑帕尼均属于抗血管生成药物,目前阿帕替尼在肉瘤治疗中取得了较好疗效。天津肿瘤医院杨吉龙团队回顾分析16例经化疗治疗失败的晚期肉瘤病人给予阿帕替尼500 mg,每天1次治疗,结果显示中位无进展生存期(mPFS)达8.84个月,客观缓解率(ORR)为20%,疾病控制率(DCR)为80%,主要不良反应为手足综合征、高血压及蛋白尿,不良反应均为轻度且可耐受^[6]。307医院杨武威团队关于阿帕替尼治疗晚期软组织肉瘤的回顾性研究,共纳入31例病人以阿帕替尼425 mg,每天1次治疗,ORR为33.3%,DCR为75%,mPFS为4.3个月,主要不良反应为手足综合征、高血压及腹泻,不良反应均为轻度且可耐受^[7]。阿帕替尼Ⅰ期临床试验证实最大耐受剂量850 mg,每天1次^[8]。但是在用药期间,高血压、蛋白尿、乏力、手足综合征、腹痛不良事件发生率为87.5%,结合肿瘤治疗模式的转变,已由既往最大可耐受治疗逐步转变为最小有效治疗^[9],故而我们临床实际应用中采用了250 mg,每天1次的低剂量治疗。该病人无高血压病史,而且服药量低于推荐剂量,PFS为5.5个月,且未发生任何不良事件。

血管生成是肿瘤生长的关键因素,持续血管生成与肿瘤发生、发展密切相关^[10],MVD在临床上应用于恶性组织微血管新生、侵袭及预后评估的诊断,可以判断肿瘤的预后^[11]。Tse等^[12]发现MVD值越高,肿瘤进展越快。郭宝文等^[13]及Devun等^[14]也发现肿瘤组织中MVD值越高,肿瘤分化程度越低,肿瘤浸润及转移程度越高。目前CD34抗原表达检测已成为评估肿瘤血管生成的常用方法,血管内皮细胞表面可以检测到CD34的表达,CD34常用来检测肿瘤血管化内皮细胞,并且通过MVD定量测定其表达,该病例通过CD34染色观察治疗前后MVD变化,从微观世界展示了阿帕替尼治疗前后瘤体MVD的变化情况,结果证实阿帕替尼250 mg,每天1次治疗平滑肌肉瘤,治疗后瘤体MVD降低。瘤体内血管密度下降,确实可以在一段时期内阻碍肿瘤的生长,但是,随着肿瘤耐乏氧的细胞亚群的再增殖,仍然出现再次复发,推测复发的肿瘤细胞对放化疗的敏感性均会下降,改变肿瘤的微环境的PH值会不会干扰继发的

乏氧肿瘤细胞亚群增殖的推测,都有待于更进一步的探讨研究。

(本文图1,2见插图12-3)

参考文献

- [1] WANG Z, DABROSIN C, YIN X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S224-S243.
- [2] HAN G, WANG Y, BI W, et al. Effects of vascular endothelial growth factor expression on pathological characteristics and prognosis of osteosarcoma[J]. *Clinical & Experimental Medicine*, 2016, 16(4): 577-584.
- [3] LI J, QIN SK, 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.6200/JCO.2015.63.5995.
- [4] 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, 20(9): 841-847.
- [5] 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]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [6] 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.
- [7] 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*, 2018, 19(3): 198-204.
- [8] ULAHANNAN SV, RAHMA OE, DUFFY AG, et al. Identification of active chemotherapy regimens in advanced biliary tract carcinoma: a review of chemotherapy trials in the past two decades[J]. *Hepatic Oncology*, 2015, 2(1): 39-50.
- [9] 余敏, 徐正丰, 邱涵, 等. 保乳术与改良根治术治疗乳腺癌患者临床疗效及预后影响的系统评价[J]. *安徽医药*, 2015, 19(12): 2330-2334.
- [10] 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(5): 759-764.
- [11] 张君红, 林瑶光. 胃癌组织Flt-1和PDGFR及bFGFR表达与MVD相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(4): 269-272.
- [12] TSE GM, MA TK, CHAN KF, et al. Increased microvessel density in malignant and borderline mammary phyllodes tumours[J]. *Histopathology*, 2001, 38(6): 567-570.
- [13] 郭宝文, 李琪佳, 杨琳, 等. 大肠癌中MMP-7和MVD的表达及其与肿瘤转移的相关性[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(6): 506-508.
- [14] DEVUN F, BIAU J, HUERRE M, 等. 结直肠癌转移: DNA修复酶抑制剂Dbait对提高热疗的敏感性与改进射频消融的效用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2014, 37(3): 273.

(收稿日期: 2018-08-14, 修回日期: 2018-10-31)

◇ 编读往来 ◇

关于关键词标引的要求

关键词是为了文献标引工作从报告、论文中选取出来的用以表示全文主题内容信息款目的单词或术语。关键词包括叙词(主题词)和自由词两部分。主题词是专门为情报检索机构编制索引用的,它是从自然语言的主要词汇中选取后并加以规范化的词或词组;自由词是尚未规范化的词或词组。

GB/T 3179-92规定,现代科技期刊都应在学术论文的摘要后面给出3~8个关键词(或叙词)。关键词的标引应按GB/T 3860-1995《文献叙词标引规则》的原则和方法,参照各种词表和工具书选取;请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中的医学主题词表(MeSH)内所列的词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。如果MeSH表中尚无相应的词,可选用直接相关的几个主题词进行组配;可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;必要时可以将新学科、新技术中的重要术语以及文章题名的人名、地名作为关键词标出(自由词),并排列于最后;忌用泛指词。

关键词中的缩写应按MeSH表还原为全称;每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间用分号;中、英文关键词要相对应。

(郝希春)