

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.020

· 个案报告 ·

阿帕替尼治疗晚期子宫透明细胞癌一例并文献复习

A case report of apatinib in the treatment of advanced uterine clear cell carcinoma and literature review

李东¹, 岳武恒², 杜娟¹, 刘宝瑞¹, 邹征云¹ (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000; 2. 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)

1 病例资料

患者女, 50岁, 2015-06-22因“下腹部隐痛1年加重伴阴道流液半个月, 磁共振示盆腔占位”于外院行“全子宫双附件切除+双侧盆腔淋巴结活检术”。术后病理示: 宫颈、宫体透明细胞癌, 癌组织侵及宫颈及宫体全层; 送检双侧盆腔淋巴结均见癌转移。免疫组化示 VEGFR2(+), PD-L1(-), ER(-), PR(-)。术后恢复尚可。

2015-07-12患者于我院就诊, 影像学检查示: 左侧锁骨上、盆腔壁、腹膜后及双侧腹股沟区多发肿大淋巴结, 考虑转移。于2015-07-17至2016-02-19我院行白蛋白紫杉醇+卡铂双周方案治疗6个周期; 治疗期间出现III级骨髓抑制及消化道不良反应, 经对症处理后好转。同时第2、4周期复查影像学示左锁骨上淋巴结较前稍缩小, 余病灶与前相仿, 总体疗效评价为SD。2016-03-12患者再次出现阴道流液、肛门坠胀, 不适加重。复查影像学示: 阴道残端及直肠前壁肿瘤侵犯明显, 左侧锁骨上淋巴结、盆腔淋巴结病灶较前相仿。考虑患者体力状况一般, 同时为控制阴道直肠局部症状, 于2016-03-22至2016-04-19行“阴道残端+直肠局部病灶”姑息性放疗; 治疗后患者阴道流液较前减少, 直肠刺激症状明显减轻; 2016-05-20复查影像学提示盆腔局部病灶较前缩小, 考虑治疗有效。后患者仅门诊复查未进一步治疗, 2016-08-09复查CT示肝脏新发2枚小结节影, 双肺小结节影, 最大径均不超过1cm, 考虑患者病情缓慢进展且CT影像示肿瘤富血供征象, 建议患者行抗血管生成治疗, 患者因个人原因拒绝。2016-11-01患者下腹部疼痛加剧, 双侧腹股沟包块明显增大。复查影像学示: 肝脏多发占位, 两肺多发结节较前增多增大, 盆壁、腹膜后及双侧腹股沟区多发肿大淋巴结较前增大, 考虑进展。因患者体力状况较差, 无法耐受化疗, 遂于2016-11-05起口服阿帕替尼425mg qd治疗, 期间

耐受良好。2016-12-06患者复查CT示肺部病灶较前缩小, 肝脏转移灶、腹股沟肿大淋巴结中心出现液化坏死区, 疗效评价SD, 遂继续口服阿帕替尼治疗。2017-04-12复查影像学示双肺、肝脏转移灶, 腹股沟肿大淋巴结中心出现液化坏死区较前进一步增大, 总体疗效评价SD。后患者院外继续口服阿帕替尼至2018-01-28, 治疗期间未再行影像学评估及其他抗肿瘤治疗, 随访至2018-06-07患者死亡。

2 讨论

子宫内膜透明细胞癌(endometrial clear cell carcinoma, ECCC)为子宫内膜癌的特殊病例类型, 仅占子宫内膜癌的1.0%~5.5%^[1], 其恶性程度高, 早期即出现盆腔淋巴结及宫外转移, 早期患者5年存活率仅有52%, 而晚期患者5年存活率低于5%^[2]。对于晚期ECCC的治疗, 目前仍以全身化疗为主, 常用方案包括: TC、CAP及TAP等; 对局部残余复发病灶可通过阴道腔内照射控制局部症状^[3]。已有研究^[4]对子宫内膜及卵巢透明细胞癌进行基因测序, 结果显示ECCC与卵巢透明细胞癌基因表达谱上有极大的相似性。在对41名ECCC和121名卵巢透明细胞癌患者的回顾性研究中, 两者的临床特征如疾病发生率、转移部位、复发率、复发部位及对铂类化疗的反应相似^[5]; 因而在目前临床上对于ECCC常采用与卵巢透明细胞癌相同的治疗方案。同时, 腹腔灌注铂类加静脉注射紫杉醇治疗子宫内膜癌的中位总生存率(40.5个月)优于传统静脉化疗(28个月)^[6]; 而白蛋白结合紫

[基金项目] 南京市医学科技发展计划资助项目(No.ZKK15012)。Project supported by the Science and Technology Development Foundation of Nanjing(No.ZKK15012)

[作者简介] 李东(1990-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫治疗学习, E-mail: 1002303135@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: zouzhengyun001@163.com

杉醇用于晚期妇科肿瘤肿瘤有效率更高且不良反应较少^[7]。本例患者术后1个月即出现全身多发淋巴结转移,遂一线采用静脉注射白蛋白紫杉醇联合卡

铂腹腔灌注序贯静脉注射方案,PFS达10个月,虽局部出现复发,但多发淋巴结转移控制良好,提示白蛋白紫杉醇联合卡铂仍是ECCC的有效化疗方案。

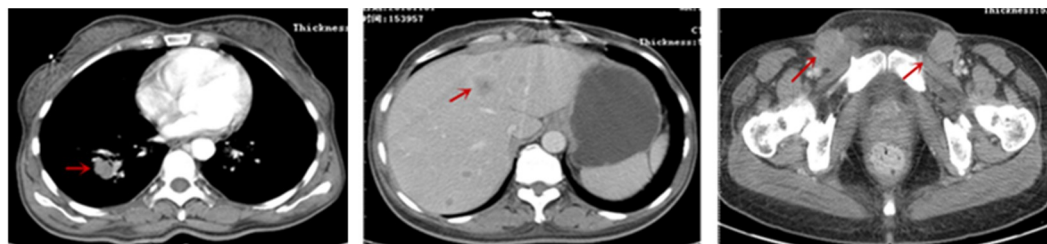


图1 患者2016-11-01口服阿帕替尼治疗前肺部病灶、肝脏转移灶和双侧腹股沟肿大淋巴结CT影像

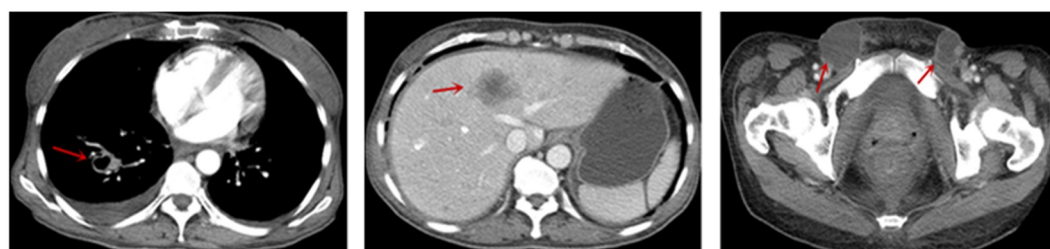


图2 患者2017-04-12口服阿帕替尼治疗后肺部病灶、肝脏转移灶和双侧腹股沟肿大淋巴结CT影像

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节,血管内皮生长因子可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、存活以及通透性的改变,在促进血管生成中发挥了重要作用^[8]。既往研究^[9]显示,在近60%的子宫内膜癌中观察到血管内皮生长因子表达增加,且与预后不良密切相关。在一项II期临床研究^[10]中显示,贝伐单抗联合替西罗莫司治疗经过多线治疗的晚期子宫内膜癌(含ECCC)有效率尚可,反应率为24%,中位PFS和OS分别为5.6和16.9个月。VEGF抑制剂阿普西柏治疗复发性或难治性子宫内膜癌(含ECCC)的临床试验^[11]中,主要终点是6个月无进展生存期(PFS6),达到PFS6的比例为41%;中位PFS和OS分别为2.9和14.6个月。其他抗血管生成抑制剂如索拉非尼^[12]、舒尼替尼^[13]、乐伐替尼^[14]在子宫内膜癌(含ECCC)已作为二线或多线治疗,均取得了不同程度的成功。

阿帕替尼高度选择性地抑制VEGFR-2酪氨酸激酶的活性,阻断VEGF与其受体结合的信号转导,从而强效抑制肿瘤新生血管生成及促使原有幼稚血管退缩,甚至使瘤体出现坏死、空洞,影像学上亦会出现相应灌注参数及代谢变化的相关表现^[15],因而VEGFR-2应是该药有效性的生物标志物之一。目前已有小样本临床研究及个案报道显示其对晚期多线化疗失败的妇科肿瘤(包括卵巢透明细胞癌)有一定疗效^[16-18]。本例患者为ECCC,病理免疫组化示VEGFR2(+~++),且影像学显示肿瘤富有血供征象,

因而可尝试抗血管生成治疗。患者服用阿帕替尼后部分病灶发生内部变性坏死、液化和形成空洞等影像学改变,且SD期超过6个月,表明口服抗血管生成靶向药物对于一线化疗后且体力状态较差的ECCC患者仍是一个治疗选择。

分子靶向治疗及免疫治疗的发展,使原本恶性程度高、预后差的部分恶性肿瘤5年生存率得到了明显的提高。目前晚期II型子宫内膜癌(非雌激素依赖型,含ECCC)对化疗敏感性差,其治疗手段也更为有限。鉴于此,本病例口服抗血管生成药物阿帕替尼明显获益,对晚期ECCC患者的治疗有一定参考意义。

[关键词] 子宫透明细胞癌;阿帕替尼;转移
[中图分类号] R737.33; R730.51 [文献标识码] D
[文章编号] 1007-385X(2019)05-0609-03

[参考文献]

[1] OLAWAIYE A B, BORUTA D M 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(2): 277-283. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.003.

[2] HASEGAWA K, NAGAO S, YASUDA M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24 (9 Suppl 3): S90-S95. DOI:10.1097/IGC.0000000000000297.

[3] NARAYAN K, LIN M Y, BERNSHAW D, et al. Tailoring adjuvant radiotherapy in endometrial cancer[J]. *Indian J Gynecol Oncolog*,

- 2017, 15(3): 45. DOI:10.1007/s40944-017-0136-y.
- [4] ZORN K K, BONOME T, GANGI L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18): 6422-6430. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-0508.
- [5] RAUH-HAIN J A, WINOGRAD D, GROWDON W B, et al. Prognostic determinants in patients with uterine and ovarian clear carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 376-380. DOI:10.1016/j.ygyno.2012.02.016.
- [6] TSAI Y C, CHANG Y H, YI-CHANG, et al. Salvage intraperitoneal chemotherapy for relapsed type II endometrial cancer: A pilot case-control study[J/OL]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17(4): 176-181[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147754/>. DOI:10.5152/jtgga.2016.16087.
- [7] 雷声云, 杨红. 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类治疗晚期妇科肿瘤的临床分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(4): 638-641. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.04.036.
- [8] LIGNET F, BENZEKRY S, WILSON S, et al. Theoretical investigation of the efficacy of antiangiogenic drugs combined to chemotherapy in xenografted mice[J/OL]. *J Theor Biol*, 2013, 320: 86-99 [2018-11-29]. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.12.013>. DOI: 10.1016/j.jtbi.2012.12.013.
- [9] KAMAT A A, MERRITT W M, COFFEY D, et al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7487-7495. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1017.
- [10] ALVAREZ E A, BRADY W E, WALKER J L, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 22-27. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
- [11] COLEMAN R L, SILL M W, LANKES H A, et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J/OL]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 538-543[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568489/>. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
- [12] NIMEIRI H S, OZA A M, MORGAN R J, et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia[J/OL]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 37-40[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842466/>. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.013.
- [13] CASTONGUAY V, LHEUREUX S, WELCH S, et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 274-280. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.016.
- [14] Vergote I, Teneriello M, Powell MA, et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15 suppl 1): abstract no. 5520.
- [15] 张翠翠, 王晶, 李凯. 抗血管生成疗效的评价:新标准还有多远? [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10): 951-955. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2011.10.019.
- [16] MIAO M M, DENG G M, LUO S J, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 286-290. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.12.013.
- [17] 王丽丽, 李鑫, 侯定坤, 等. 阿帕替尼治疗6例晚期难治性卵巢癌的临床观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(7): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.07.202.
- [18] 成远, 华海清, 耿海云, 等. 阿帕替尼为主的方案多线治疗晚期妇科恶性肿瘤的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(14): 2266-2271.

[收稿日期] 2019-01-05

[修回日期] 2019-03-20

[本文编辑] 黄静怡