

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.037>

阿帕替尼治疗涎腺恶性肿瘤病例报告并文献复习

周宇杰, 徐细明, 石宏伟, 曹德东

(武汉大学人民医院肿瘤科, 武汉 430060)

[摘要] 阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能够高度选择性地结合并抑制血管内皮生长因子受体-2。目前, 靶向治疗在涎腺肿瘤治疗中的应用较少。武汉大学人民医院收治1例涎腺肿瘤患者确诊后口服阿帕替尼, 服药1个多月后复查CT, 与治疗前对比, 原发病灶及转移灶较前明显缩小, 证实患者服用药物有效。同时在治疗过程中, 针对药物的不良反应积极治疗, 在保证药物疗效的同时, 提高患者用药的安全性。该病例患者的诊治经过为晚期恶性涎腺肿瘤的治疗提供了一种新的思路和指导。

[关键词] 阿帕替尼; 涎腺恶性肿瘤; 靶向治疗; 病例报告

Apatinib treatment for salivary gland malignancy: A case report and literatures review

ZHOU Yujie, XU Ximing, SHI Hongwei, CAO Dedong

(Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract Apatinib is a small molecule tyrosine kinase inhibitor that highly selectively binds to and inhibits vascular endothelial growth factor receptor 2. At present, targeted therapy is seldomly applied in the treatment of salivary gland tumors. This article reported one case of salivary gland malignancy in Renmin Hospital of Wuhan University given apatinib after diagnosis. The patient got CT scan again after having taken apatinib more than 1 month and the result suggested that compared with before treatment, the primary lesion and metastasis significantly reduced, which proved that the drug was effective in the case. At the same time in the process of treatment, we gave positive treatment for adverse effects to ensure the efficacy of drugs and improve the safety of medication. The diagnosis and treatment of the patient in this case provides a new thought and guidance for advanced malignant salivary gland tumors.

Keywords apatinib; salivary gland malignancy; targeted therapy; case report

涎腺肿瘤(salivary gland tumor)占头颈部恶性肿瘤的3%~6%^[1], 约80%的涎腺肿瘤起源于腮腺, 7%~11%起源于颌下腺, <1%的涎腺肿瘤起

源于舌下腺, 全世界涎腺肿瘤每年的发病率为0.4~13.5/10万^[2]。对于IV期恶性涎腺肿瘤患者的治疗, NCCN指南推荐的治疗方法包括临床试验、化

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-18

通信作者 (Corresponding author): 徐细明, Email: doctorxu120@aliyun.com

疗、期待治疗、最佳支持治疗等。目前治疗方法有限, 期待有更多的新药和新的治疗方法出现。现将武汉大学人民医院(以下简称我院)收治的1例恶性涎腺肿瘤患者接受阿帕替尼治疗有效的病例报告如下。

1 病例资料

患者, 男, 46岁。因间断腰背痛20余天于2017年8月14日来我院就诊, 门诊行胸部CT检查, 武汉大学人民医院胸部CT平扫(图1)提示双肺可见多发大小不等结节影, 转移可能, 纵膈淋巴结肿大, 少量心包积液。于2017年8月15日收入呼吸内科住院治疗。入院体格检查: 右颌下可触及质硬肿块, 活动度欠佳, 直径约3 cm, 患者因腰背部疼痛不能下床活动。2017年8月16日双侧颈部超声提示双侧颈部淋巴结肿大(右侧部分伴钙化), 右侧I区可见一大小约为3.1 cm × 3.8 cm的异常回声区, 右侧III区可见一大小约为3.8 cm × 1.6 cm异常回声区, 左侧I区可见一大小约为1.3 cm × 1.0 cm淋巴结, 左侧III区可见一大小约为1.3 cm × 0.7 cm淋巴结。2017年8月16日血常规、肝功能、肾功能等未见明显异常。2017年8月18日中国人民解放军武汉总医院PET-CT提示双肺野多发转移瘤, 全身多发淋巴结转移及骨转移瘤, 脾转移瘤, 原发灶可能位于右侧颌下肿块或右上肺尖段纵膈旁结节影, 建议右侧颌下肿块细胞学检查。2017年8月20日转肿瘤科继续治疗, 2018年8月22日行颈部肿块穿刺, 2017年8月28穿刺术后病理检查报告提示: (颈部包块)穿刺标本镜下为纤维组织中见癌浸润, 结合免疫组织化学符合腺癌转移, 结合病史及免疫组织化学, 建议临床进一步检查涎腺、乳腺等部位。免疫组织化学: TTF1(-), CK7(+), P63(-), CK5/6(灶+), Ki67(+, 60%), P40(-), CK19(+), GATA-3(+), PSA(-), Villin(-), CDX-2(-), CD56(-), CK20(-), Syn(-), CA19-9(-), AFP(-), AR(+), GCDPF-15(+), PR(-), ER(-), Her-2(3+). 2017年8月30日腰椎、骶椎MRI平扫+增强提示腰骶椎多发异常信号, 考虑肿瘤性病变。结合患者临床表现、现病史、实验室检查、影像学检查、病理学检查等临床资料综合判断, 患者目前诊断: 涎腺恶

性肿瘤(cT₂N₂cM₁, IV_C期)。2017年8月31日行放疗CT定位(图2), 之后患者开始行胸椎、颈椎、胸骨骨转移灶的放疗(CTV 30 Gy/10 F), 同时患者开始服用甲磺酸阿帕替尼(500 mg, 1次/d)。放疗结束后, 患者出院回家继续口服甲磺酸阿帕替尼。患者于2017年9月27日再次入院治疗, 2017年10月9日, 行胸及全腹CT检查平扫+增强(图3), 与2017年8月14日胸部CT对比, 提示双肺结节影较前明显减少、减小; 纵膈及两肺门肿大淋巴结, 体积较前缩小; 脾内见直径约1.9 cm低密度影。2017年9月28日血常规: 白细胞计数 1.34×10^9 个/L、血小板计数 89×10^9 个/L, 肝功能: ALT 291 U/L, AST 98 U/L, GCT 129 U/L, TBIL 67.4 μmol/L, DBIL 18.1 μmol/L。考虑患者口服阿帕替尼后出现骨髓抑制和肝功能损伤等不良反应, 减少阿帕替尼的治疗剂量并且给予对症治疗后复查血常规、肝肾功能, 均恢复正常, 血常规、肝肾功能恢复正常后恢复阿帕替尼的原有剂量。患者2017年10月15日出现口腔溃疡, 同样考虑系口服阿帕替尼后的不良反应, 暂停阿帕替尼治疗, 给予对症治疗后口腔溃疡好转, 溃疡好转后继续口服阿帕替尼。2017年10月26日患者行口腔颌面部CT平扫检查(图4), 与治疗前对比, 原发病灶较前减小。本文已获得患者知情同意。

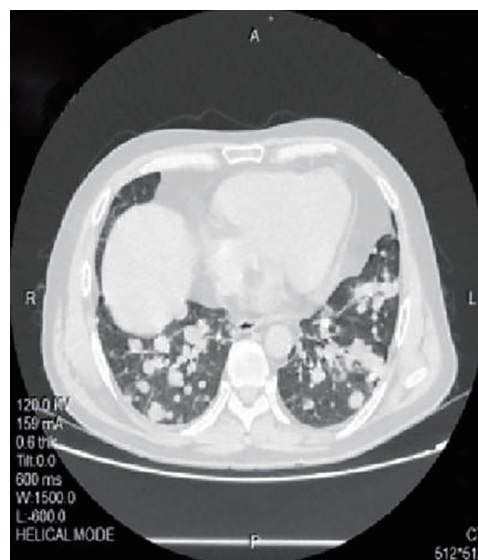


图1 治疗前肺转移病灶

Figure 1 Pulmonary metastasis lesions before treatment

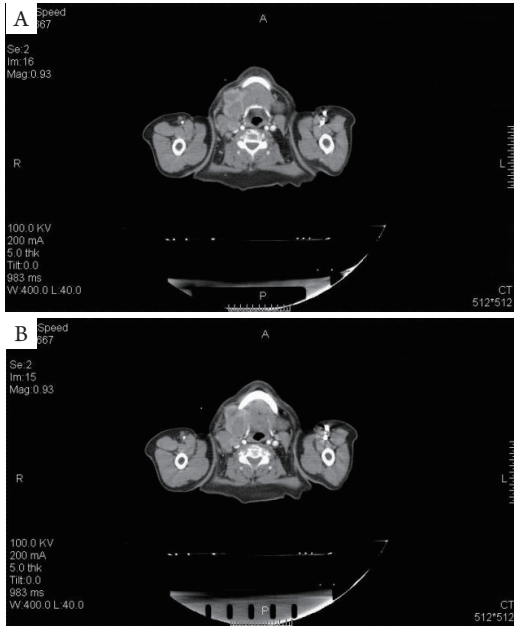


图2 患者治疗前放疗定位CT提示原发病灶

Figure 2 Radiotherapy location CT indicated primary lesion before treatment

(A)和(B)均为相邻的CT层面, 可见到右侧颌下多发增强后强化肿块影。

Both (A) and (B) are adjacent CT layers. It can be seen that multiple enhancement shadows appear in the right submandibular region.

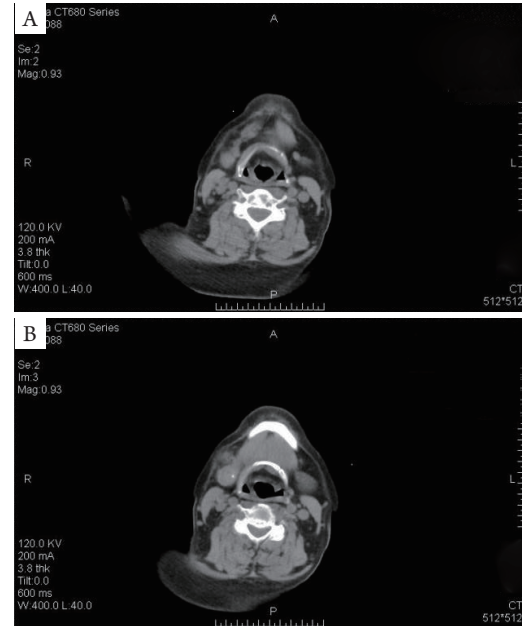


图4 治疗50余天后原发病灶的变化情况

Figure 4 Change of primary lesion after treatment for more than 50 days

(A)和(B)均为相邻的CT层面, 与治疗前的CT对比, 可见右侧颌下肿块影较前缩小。

Both (A) and (B) are adjacent CT layers. Compared with the pre-treatment CT, it can be seen that the shadow of the right submandibular mass is smaller than before.

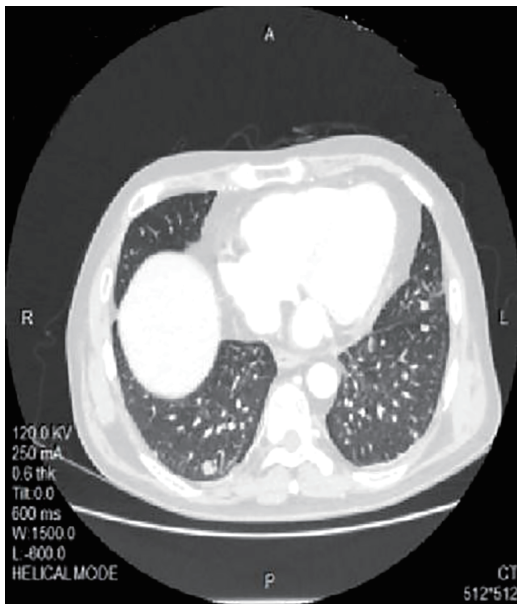


图3 治疗后肺转移病灶

Figure 3 Pulmonary metastasis lesions after treatment

2 讨论

目前, 涎腺恶性肿瘤的治疗方法包括手术治疗、放疗、化疗等, 分子靶向治疗在涎腺恶性肿瘤治疗中的临床应用较少。阿帕替尼是一个口服的小分子抗血管生成的药物, 分子质量为493.58 Da, 能够高选择性地抑制血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2), 进而在细胞水平阻断VEGFR2下游的信号转导^[3], 同时对血小板衍生生长因子受体- β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)、c-kit酶及c-src酶等也有一定的抑制作用^[4]。单药阿帕替尼对胃癌、结肠癌和非小细胞肺癌的移植瘤模型均表现出明显的抗肿瘤作用, 而且阿帕替尼还能通过抑制蛋白的转运功能来逆转P-糖蛋白(P-Glycoprotein, P-gp, ABCB1)和乳腺癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP,

ABCG2)介导的多药耐药(multidrug resistance, MDR)。2014年10月17日国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准阿帕替尼用于治疗晚期胃癌或食管结合部腺癌。阿帕替尼在多种恶性肿瘤,包括胃癌^[5]、乳腺癌^[6]、肝内胆管细胞癌^[7]等的治疗中发挥抗肿瘤作用。目前有关阿帕替尼治疗乳腺癌、肝癌、非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤的临床试验大部分正在进行中,小部分已经结束。一项在中国进行的非盲、多中心、单臂的有关阿帕替尼治疗二线化疗失败的转移性胃癌II期临床试验^[8]显示:中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)和中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为4个月(95%CI 2.85~5.15)和4.5个月(95%CI 4.03~4.97)。主要的不良反应为继发性高血压、转氨酶升高、手足综合征,发生率分别为35.71%、45.24%和40.48%。有关阿帕替尼治疗化疗难治性晚期或转移性胃腺癌或食管结合部腺癌III期临床试验^[9]表明:与安慰剂组相比,阿帕替尼组mOS显著提高(6.5个月vs 4.7个月);同时,与安慰剂相比,阿帕替尼也显著延长了mPFS(2.6个月vs 1.8个月)。有研究^[10]表明:恶性涎腺肿瘤患者血清中VEGF的浓度比良性肿瘤患者高,良性肿瘤患者血清VEGF的浓度较健康人高,但是有关阿帕替尼在涎腺恶性肿瘤中的临床应用尚未见报道。

本例患者在就诊时已经发生了肺转移、骨转移、脾转移等远处转移,按照治疗原则采取以延长患者的生存时间、改善患者生活质量为主要目的的姑息性治疗。诊断明确后,给予骨转移部位的放疗,减轻患者疼痛,对于原发病灶、肺转移、脾转移等病灶,给予阿帕替尼的全身性治疗。口服阿帕替尼1个月后复查CT,可见病灶较前缩小,说明阿帕替尼治疗有效。文献^[11]报道阿帕替尼的不良反应主要有蛋白尿、高血压、手足综合征、骨髓抑制、肝功能损伤、乏力等。阿帕替尼在胃癌III期临床试验^[12]中显示出的不良反应主要有骨髓抑制、蛋白尿、高血压、手足综合征、腹泻等。本例患者在治疗过程中出现的骨髓抑制、肝功能损伤以及口腔溃疡等不良反应,经过对症治疗后均得到缓解,不影响患者继续口服阿帕替尼治疗。

随着对分子靶向药物的研究不断深入,相信在不久的将来将会有更多的靶向药物从实验室走向临床。阿帕替尼作为一种新型的分子靶向药物,在胃癌中的临床应用已经得到了证实。阿帕替尼在其他恶性肿瘤的基础和临床研究正在如火如荼地进行,期待更多基于大样本数据的研究结果报道,为晚期涎腺恶性肿瘤的治疗提供新的方法。

参考文献

1. Bansal AK, Bindal R, Kapoor C, et al. Current concepts in diagnosis of unusual salivary gland tumors[J]. Dent Res J (Isfahan), 2012, 9(Suppl 1): S9-S19.
2. Barnes L. Pathology and genetics of head and neck tumours[M]. Lyon: IARC Press, 2005.
3. 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.
4. Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(1): 117-122.
5. 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]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3219-3225.
6. Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 820.
7. 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.
8. Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 104552-104559.
9. Li J, Qin S, 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]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
10. Andisheh Tadbir A, Khademi B, Malekzadeh M, et al. Upregulation of serum vascular endothelial growth factor in patients with salivary gland tumor[J]. Patholog Res Int, 2013, 2013: 740582.
11. Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3965-3969.
12. Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(4): 223-229.

本文引用: 周宇杰, 徐细明, 石宏伟, 曹德东. 阿帕替尼治疗涎腺恶性肿瘤病例报告并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 680-683. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.037

Cite this article as: ZHOU Yujie, XU Ximing, SHI Hongwei, CAO Dedong. Apatinib treatment for salivary gland malignancy: case report and literatures review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(3): 680-683. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.037