

胸部肿瘤专题

· 个案 ·

安罗替尼治疗原发性胸膜及心包血管肉瘤 1 例*

祝冰晶, 罗虎, 唐春兰[△]

400038 重庆, 陆军军医大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科

[摘要] 血管肉瘤是来源于血管内皮细胞或向血管内皮细胞方向分化的间叶细胞的罕见恶性软组织肉瘤, 恶性程度高, 原发于胸膜或心包的血管肉瘤则更为罕见, 且目前缺少有效的内科治疗手段。本案例报道了 1 例确诊为原发性胸膜及心包血管肉瘤的患者, 进行胸腔积液引流后, 采取了口服抗血管生成靶向药安罗替尼的一线治疗方案, 患者症状明显改善, 近期疗效满意, 提示安罗替尼在血管肉瘤中的应用值得临床进一步探索。

[关键词] 血管肉瘤; 胸腔积液; 血管靶向药; 安罗替尼

[中图分类号] R734.3; R732 **[文献标志码]** B doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.09.014

引文格式: Zhu BJ, Luo H, Tang CL. Anlotinib in the treatment of primary pleural and pericardial angiosarcoma: A case report[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(9): 813-816. [祝冰晶, 罗虎, 唐春兰. 安罗替尼治疗原发性胸膜及心包血管肉瘤 1 例[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(9): 813-816.]

血管肉瘤也称恶性血管内皮瘤, 是由血管内皮细胞或向血管内皮细胞方向分化的间叶细胞发生的罕见恶性肿瘤。好发于皮肤、皮下、肌肉和骨组织, 也可发生于口腔、纵隔和腹膜后等部位, 常见于四肢, 特别是下肢, 其次是躯干、头部、腹膜后、内脏等部位。发病率低, 约为百万分之二, 占有肉瘤比例不到 1%, 为软组织肉瘤的一种特殊亚型。原发于胸膜或心包的血管肉瘤则更为罕见, 且目前缺少有效的内科治疗手段^[1]。我科收治原发性胸膜及心包血管肉瘤 1 例, 尝试使用血管靶向药安罗替尼进行治疗, 取得了满意的近期疗效, 现结合具体情况和相关文献对该病例进行分析、总结。

1 临床资料

患者, 男性, 64 岁, 因“胸痛、气促伴双下肢水肿 2 月, 加重伴头痛 20 天”于 2019 年 5 月 17 日入院。既往 2018 年 10 月不慎摔伤就诊于当地医院, 行胸部 CT 提示肋骨骨折、心包积液, 10 月 10 日转至昆明市第一人民医院, 予抗感染、心包穿刺引流等治疗, 好转出院。2018 年 12 月 15 日复查超声仍提示心包积液, 自行服用“散列通、头孢类”药物, 未再就诊。

入院后查体: 体温 36.9℃, 呼吸 25 次/分, 脉搏

109 次/分, 血压 122/76 mmHg。左侧胸部呼吸动度稍减弱, 双下肺语颤减弱, 双下肺叩诊浊音, 左下肺呼吸音消失, 右下肺呼吸音低。血气分析(未吸氧): pH 7.44, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 35 mmHg, HCO₃⁻ 23.8 mmol/L, SO₂ 93%。胸部超声: 右侧胸腔探及间距约 38 mm 液性暗区, 左侧胸腔探及间距约 107 mm 液性暗区。胸水常规: 血性浑浊, 李凡它试验阳性, 细胞总数 191.824 × 10⁹/L, 白细胞数 0.678 × 10⁹/L, 单核细胞百分比 94%, 多核细胞百分比 6%。胸水生化: 葡萄糖 6.04 mmol/L, 总蛋白 36.9 g/L, 白蛋白 27.6 g/L, 球蛋白 9.3 g/L, 白球比值 2.97, 乳酸脱氢酶 386 IU/L, 腺苷酸脱氢酶 1.68 U/L。

积极引流左侧胸腔积液后, 于 5 月 24 日行胸部增强 CT 提示右心房上缘可见大小约 7.3 cm × 5.7 cm 的不规则团块影, 与邻近右心房及上腔静脉分界欠清, 增强扫描明显不均匀强化; 病灶紧贴心包, 致心包明显不均匀囊样强化, 心包少量积液。双侧胸腔少量积液, 左侧部分包裹, 左侧胸膜增厚, 前下份胸膜呈不规则囊样强化。5 月 29 日行全身 PET/CT 提示心包、左侧胸膜不规则增厚, FDG 代谢增高, 考虑恶性肿瘤可能性大, 建议活检明确; 左侧大量胸腔积液。

左侧胸膜(左侧肩胛线第 8 肋间隙)活检及胸水细胞蜡块病理诊断: 左侧胸膜血管源性肿瘤, 上皮样血管内皮细胞瘤或血管肉瘤可能性大, 免疫组化结果示: CK(-), Vim(+), CEA(+), WT-1(胞浆

[收稿日期] 2020-04-07 **[修回日期]** 2020-08-25

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号: 81702293)

[通讯作者] [△]唐春兰, E-mail: chunlantangok@126.com

+), TTF-1(-), Ber-EP4(-), P63(-), Ki-67(+, 30%), NapsinA(-), CR(-), ERG(+), CD31(+), CD45(-)。为明确诊断,5月31日行CT引导下心包穿刺活检术(图1),病理诊断:(心包)血管肉瘤(图2),其免疫组化:CK(-), TTF-1(-), CK7(-), Ber-EP4(-), CR(-), D2-40(+), P53(-), Ki-67(+约10%), CD31(+), ERG(+), HHV8(-)(图3)。结合影像学检查诊断为原发性胸膜及心包血管肉瘤(cTxNOM1, IV期)。

因患者拒绝行全身化疗,经积极引流胸水后,于2019年6月14日开始口服血管靶向药安罗替尼进行治疗,服用1周期后(安罗替尼2周,停药1周)患者症状明显改善,复查胸部CT提示右心房上缘占位性病变更较前缩小,心包积液减少,右侧胸腔积液明显减少(图4)。近期疗效满意。



图1 CT引导下心包穿刺活检术
Figure 1. Pericardial Biopsy Guided by CT

The arrow indicates the location where the puncture needle entered the pericardium. The main steps of pericardiocentesis guided by CT were as follows: Firstly, we fixed the opaque grid to the chest with the sternum as the center, and scanned it; the best injection point was the location where the pericardium was thickest with effusion, where lung tissues were in neither the pericardium nor the chest wall, and where the pericardium was farthest from lung tissues; and the direction and depth of the needle were measured. Secondly, Seldinger technique was used. When there was liquid or blood, the guide wire was put in; if the guide wire entered without resistance, it indicated that the wire had entered the fluid cavity; if it was difficult to enter, it was necessary to retain the puncture needle, pull out the guide wire and re-scan to determine the position of the puncture needle. Lastly, after the guide wire was in place, a double-lumen catheter was placed. If the return was smooth, the fluid could be

extracted and decompressed immediately. It could be scanned again to explore the direction of the catheter, and be fixed.

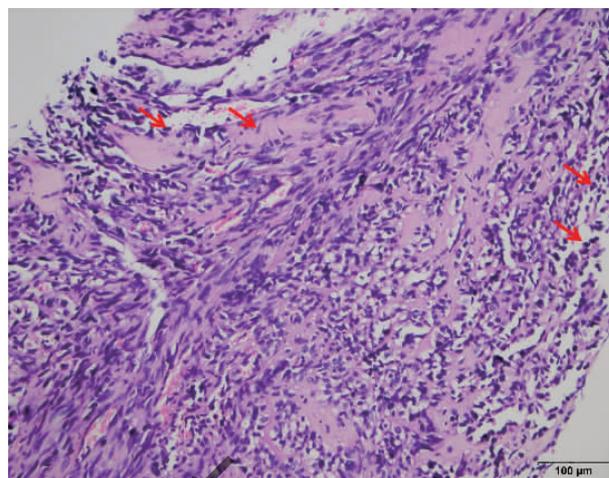


图2 心包组织的肿瘤细胞染色(HE染色, ×20)
Figure 2. Staining of Tumor Cells in Pericardium Tissue (HE Staining, ×20)

As is shown by the arrows, all fusiform and round cells in HE staining were tumor cells varied from spindle to epithelioid. Epithelioid cells were composed of round cells with large nuclei, vacuoles, obvious nucleoli and stripes.

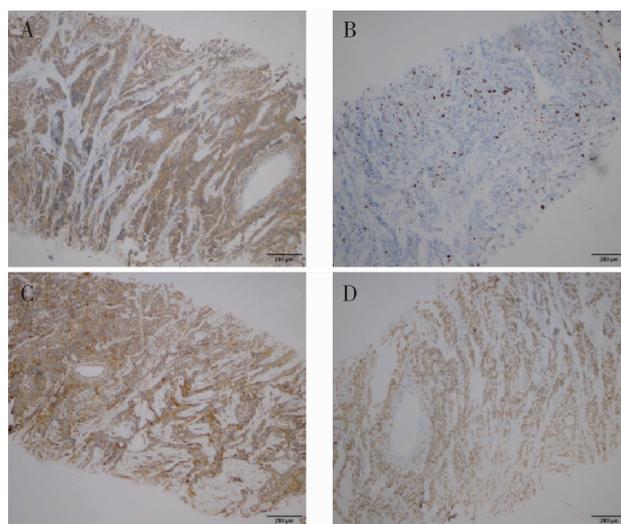


图3 心包组织的肿瘤标志物染色(免疫组化, ×10)
Figure 3. Staining of Tumor Markers in Pericardial Tissues (Immunohistochemical Staining, ×10)

A. D2-40 protein expression; B. Ki-67 protein expression; C. CD31 protein expression; D. ERG protein expression.

Immunohistochemical results showed that D2-40 and ERG in tumor cells were diffusely positive; Ki-67 positive rate was about 30%; and CD31 in tumor cells were diffusely strongly positive.

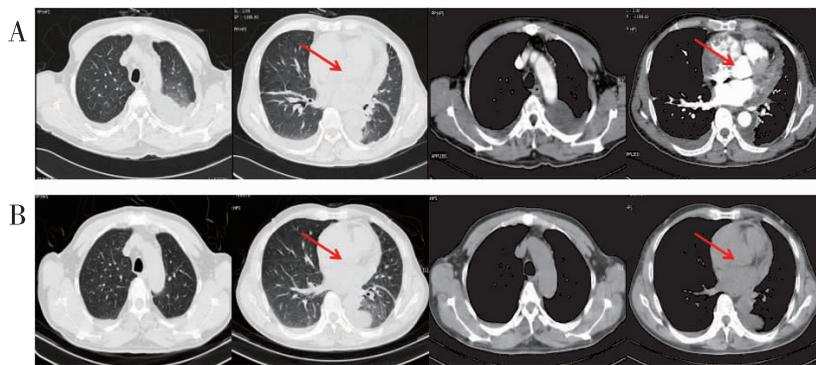


图 4 患者治疗前后胸部 CT

Figure 4. Chest CT before and after Treatment

A. Chest CT in May 24, 2019; B. Chest CT in July 4, 2019.

The arrows indicate the location of the space-occupying lesion in the right atrium of the patient; the chest CT on May 24, 2019 showed the lesion before treatment with alotinib; and the chest CT on July 4, 2019 showed that the lesion was significantly reduced after treatment with alotinib.

2 讨论

血管肉瘤是来源于血管内皮细胞或向血管内皮细胞方向分化的间叶细胞的罕见恶性软组织肉瘤, 占有肉瘤比例不到 1%^[2], 可累及全身多个部位器官, 恶性程度高, 原发于胸膜或心包的血管肉瘤则更为罕见^[3-4]。该疾病的好发年龄为 60~70 岁, 男性相对多于女性, 具体病因尚不明确。

原发性血管肉瘤的临床表现无特异性, 主要有胸痛、咳嗽、呼吸困难等, 可出现大量胸腔或心包积液、胸膜或心包增厚^[4-5]。影像学的改变也无特征性, 主要表现为胸膜或心包增厚、单侧或双侧的胸腔积液、心包积液等^[4]。胸膜或心包血管肉瘤的诊断主要依靠病理学检查, 同时结合影像学检查辅助诊断^[6]。其瘤细胞常构成大小和形态不一、不规则、互相吻合的血管腔。分化差的区域内皮细胞呈实巢状, 弥漫性排列, 核大深染, 核仁显著, 分裂相多见, 肿瘤组织内常见坏死征象。免疫组化 CD31、CD34、ERG、Ki-67 等是常用的标志物, 其中内皮细胞标志抗原 CD31 有相对高的特异性和敏感性。本例患者根据病理学诊断及免疫组化 CD31(+), ERG(+), Ki-67(+) 等, 结合影像学检查诊断为原发性胸膜及心包血管肉瘤。

由于该类肿瘤发病率低, 病例数少, 目前还没有推荐的标准治疗方案。对于不能行根治性手术的胸膜血管肉瘤患者, 一般可选择阿霉素、紫杉醇、甲氨蝶呤等药物^[7-8]。心包血管肉瘤更为罕见, 临床可能会考虑参考心脏血管肉瘤的化疗用药方案^[9]。早期的临床研究已经初步证实血管肉瘤会过度表达

血管内皮生长因子 A 及其受体^[10], 而抗血管生成靶向药如贝伐单抗、索拉菲尼等在针对血管肉瘤的临床试验中也显示出初步的疗效^[11-14], 这些研究成果提示肿瘤的发生发展与血管生成密切相关, 故理论上以肿瘤血管生成相关因子为靶点的靶向药可通过抑制血管生成来控制肿瘤生长, 这为罕见血管肉瘤患者的治疗选择提供了新的思路。

安罗替尼是我国自主研发的新型多靶点口服酪氨酸激酶抑制剂, 可强效抑制血管内皮细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体和干细胞因子受体等多个靶点, 具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。2019 年 7 月上旬, 安罗替尼获国家药品监督管理局批准用于治疗腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤及既往至少接受过含蒽环类治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤。这是继晚期非小细胞肺癌后, 安罗替尼获批的第二个适应症, 同时这也是我国首个获批的软组织肉瘤靶向药。2019 年最新的《CSCO 软组织肉瘤诊疗指南》中, 安罗替尼在晚期或不可切除软组织肉瘤二线治疗获得 III 级推荐, 其中在腺泡状软组织肉瘤一线治疗获得 II 级推荐。

推动安罗替尼获批软组织肉瘤新适应症的多项临床研究也广受国内外研究者关注。2016 年, 安罗替尼治疗转移性软组织肉瘤的 II 期临床研究入选美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 口头报告, 该研究成果全文最终《Clinical Cancer Research》上正式发表^[15]。2018 年, 安罗替尼治疗转移性软组织肉瘤的关键注册 II 期临床研究 (ALTER0203 研究) 再次亮相 ASCO 口

头报告^[16],得到全球专家的关注。ALTER0203 研究是一项 IIb 期随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究。共入组 233 例复发的晚期软组织肉瘤患者,其中安罗替尼组 158 例,安慰剂组 75 例。给药方式为安罗替尼胶囊 12 mg/人/天,给药 2 周,停药 1 周。主要研究终点为无进展生存期 (progression-free survival, PFS),次要研究终点为客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、总生存期。研究结果显示,安罗替尼能显著延长患者 PFS(6.27 月 vs 1.47 月),使得疾病进展风险降低 67%;对 233 例患者按照年龄、性别、临床分期、ECOG 评分、组织病理学类型等分层进行亚组分析的结果表明,安罗替尼在多个亚组的 PFS 均优于安慰剂组;次要研究终点结果表明安罗替尼组 ORR、DCR 均显著高于安慰剂组,这些结果证明了安罗替尼在软组织肉瘤中的卓越疗效和安全性。

本例患者就诊时临床分期为 IV 期,评估后无手术机会,原则上以全身治疗为主。血管肉瘤对化疗中度敏感,2019 年 CSCO 指南没有单独对血管肉瘤的化疗推荐,而患者及其家属拒绝化疗,同时考虑到部分血管靶向治疗药物在血管肉瘤中的疗效已获得初步肯定,而安罗替尼在其它软组织肉瘤亚型中的临床试验也展现出较好的疗效而成为目前 CSCO 指南中软组织肉瘤的二线治疗推荐,故最终在为该患者进行积极胸水引流后选择了口服安罗替尼的一线治疗方案。患者采用抗血管生成靶向药安罗替尼进行治疗后,症状明显改善,复查胸部 CT 提示心包病灶较前缩小、左侧胸腔积液控制良好,近期疗效满意,提示安罗替尼在血管肉瘤中的应用值得临床进一步探索。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Neragi-Miandoab S, Kim J, Vlahakes GJ. Malignant tumours of the heart: A review of tumour type, diagnosis and therapy. [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007, 19(10):748-756.
- [2] Onur ST, Günlüoğlu Z, Dalar L, et al. Pleural angiosarcoma: A rare cause of spontaneous haemothorax[J]. J Pak Med Assoc, 2013, 63(2):265-267.
- [3] Sedhai YR, Basnyat S, Golamari R, et al. Primary pleural angiosarcoma: Case report and literature review[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2020, 8:2050313X20904595.
- [4] Yadav U, Mangla A. Primary pericardial angiosarcoma: Case report and review of treatment options[J]. Ecancermedicallscience, 2020, 14:1056.
- [5] Abu-Zaid A, Mohammed S. Primary pleural angiosarcoma in a 63-year-old gentleman[J]. Case Rep Pulmonol, 2013, 2013:974567.
- [6] 刘勇,朱水波,殷桂林,等.原发性心脏肿瘤的诊断与外科治疗[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(3):148-151.
- [7] Berry MF, Williams M, Welsby I, et al. Cardiac angiosarcoma presenting with right coronary artery pseudoaneurysm[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 24(4):633-635.
- [8] Tsubouchi K, Yoshioka H, Ishida T. Significant response to gemcitabine monotherapy in primary pleural epithelioid angiosarcoma[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5):942-943.
- [9] Qian LF, Xu XJ, Henry D, et al. Cardiac angiosarcoma: A case report and review of current treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(49):e18193.
- [10] Itakura E, Yamamoto H, Oda Y, et al. Detection and characterization of vascular endothelial growth factors and their receptors in a series of angiosarcomas[J]. J Surg Oncol, 2008, 97(1):74-81.
- [11] Florou V, Wilky BA. Current and future directions for angiosarcoma therapy[J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(3):14.
- [12] Biswas B, Dabkara D. Bevacizumab in advanced angiosarcoma: What is the reality? [J]. J Clin Oncol, 2015, 34(7):764.
- [13] Lebellec L, Bertucci F, Tresch-Brunel E, et al. Prognostic and predictive factors for angiosarcoma patients receiving paclitaxel once weekly plus or minus bevacizumab: An ancillary study derived from a randomized clinical trial[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):963.
- [14] Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, et al. Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: A phase II trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO)[J]. Oncologist, 2012, 17(2):260-266.
- [15] Chi Y, Fang ZW, Hong XN, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft tissue sarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(21):5233-5238.
- [16] Chi Y, Yao Y, Wang SS, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(s15):11503.