

•肿瘤介入 Tumor intervention•

局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼治疗
转移性软组织肉瘤的安全性和有效性

李 岩, 黎海亮, 陈呈世, 胡鸿涛, 赵 妍

【摘要】 目的 探讨局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼治疗转移性软组织肉瘤的安全性与有效性。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2020 年 6 月收治的 15 例转移性软组织肉瘤患者,于局部介入后行卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,统计患者中位总生存期(mOS)、中位无进展生存期(mPFS)。临床疗效评估根据改良实体瘤评价标准(mRECIST),计算客观缓解率(ORR)、临床受益率(CBR)、临床获益持续时间(DoCB)并随访观察安全性。**结果** 15 例患者中 1 例 CR、5 例 PR、7 例 SD、2 例 PD,mOS 为 14.9 个月、mPFS 为 7.8 个月、中位 DoCB 为 8.4 个月,ORR 为 40%,CBR 为 86.7%。Ⅲ级不良反应为贫血 2 例、高血压 2 例和白细胞减少 1 例,未观察到Ⅳ级不良反应。**结论** 局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼能够显著延长转移性软组织肉瘤患者的生存期,且安全可控。

【关键词】 软组织肉瘤;动脉化疗栓塞术;冷冻消融;免疫治疗;卡瑞利珠单抗;阿帕替尼

中图分类号:R738.6 文献标志码: 文章编号:1008-794X(2021)-11-1123-05

Local intervention combined with camrelizumab and apatinib for the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: analysis of its safety and curative effectiveness LI Yan, LI Hailiang, CHEN Chengshi, HU Hongtao, ZHAO Yan. Department of Minimally - Invasive Intervention, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: LI Hailiang, E-mail: viplihailiang@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the safety and curative effectiveness of local intervention combined with camrelizumab and apatinib in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma(STS). **Methods** A total of 15 patients with metastatic STS, who were admitted to authors' hospital between March 2019 and June 2020, were enrolled in this study. All the patients received local intervention with subsequent camrelizumab and apatinib therapy. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and the median overall survival (mOS) and median progression-free survival (mPFS) of the patients were calculated. Based on the modified response evaluation criteria in solid tumors(mRECIST)) the objective response rate(ORR), clinical benefit rate (CBR) and duration of clinical benefit(DoCB) were calculated. All the patients were regularly followed up to observe the clinical safety of the treatment. **Results** Of the 15 patients, complete response(CR) was achieved in one, partial response(PR) in 5, stable disease(SD) in 7, and progressive disease in 2. The mOS, mPFS and median DoCB were 14.9 months, 7.8 months and 8.4 months respectively. The ORR and CBR were 40% and 86.7% respectively. Grade Ⅲ adverse reactions included anemia(13.3%), hypertension(13.3%) and leukopenia (6.7%). No grade Ⅳ adverse reactions were observed. **Conclusion** For the treatment of metastatic STS, local intervention combined with camrelizumab and apatinib is clinically safe and it can significantly prolong the survival of patients. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1123-1127)

【Key words】 soft tissue sarcoma; arterial chemoembolization; cryoablation; immunotherapy; camrelizumab; apatinib

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是来源于间叶组织的恶性肿瘤,包括 50 多种组织学亚型^[1]。早期治疗以手术、放疗、术后化疗为主,但约 40% 患者经历肿瘤复发或转移。常见的转移部位有肺、淋巴结、骨、肝脏、脾脏等,中位生存期 < 12 个月,预后较差^[2]。化疗是转移性 STS 的一线治疗方案,但耐药性较高^[3],一线化疗失败后尚没有标准的后续治疗方案。随着介入放射学的快速发展,局部介入已成为治疗转移性 STS 的有效方法^[4-6]。同时在远处转移等进展过程中大量病理性血管生成,因此帕唑帕尼、阿帕替尼等抗血管生成药物逐渐应用于转移性 STS 的治疗^[7-8]。近年来,基于免疫检查点抑制剂 (ICI) 的免疫治疗也已在转移性 STS 中初显疗效^[9]。随着对肿瘤发病机制的不断深入研究,全身治疗联合局部治疗的精准治疗模式会使患者获益更大。迄今为止,局部介入联合免疫与靶向治疗转移性 STS 的研究鲜有报道。本研究回顾性探讨局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼治疗转移性 STS 的安全性及有效性,为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2020 年 6 月在郑州大学附属肿瘤医院治疗的 15 例转移性 STS 患者。纳入标准:①组织病理学诊断为 STS;②已出现远处转移;③治疗方案为局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼;④ ECOG 评分 ≤ 2;⑤预计生存期 ≥ 3 个月;⑥临床资料及随访完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②严重凝血功能障碍;③严重的肝肾功能

不全。患者的一般临床资料见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 局部介入

1.2.1.1 经动脉化疗栓塞术(TACE):局麻后采用 Seldinger 方法穿刺股动脉并放置 6 F 动脉导管鞘,引入 5 F 导管后经造影明确肿瘤供血动脉。使用微导管超选择至肿瘤供血动脉后注入白蛋白紫杉醇 (130 mg/m²),并进一步应用 300~700 μm 微球栓塞,再次造影确认血流减缓或消失,必要时以明胶海绵颗粒补充栓塞。术后行对症支持治疗。

1.2.1.2 氩氦刀冷冻消融(CA):行 CT 平扫并结合术前影像资料设计肿瘤穿刺方案,将预估数量的氩氦刀穿刺针与主机相连接进行冷冻测试,确定每支氩氦刀均可以形成冰球,随后局麻并穿刺,将全部氩氦刀插入瘤体后扫描示所有氩氦刀分布理想。消融时依据冰球覆盖范围即时调整,以冰球边缘超过瘤体外缘 0.5~1 cm 为宜,冷冻 10 min、复温 3 min 为 1 个循环,共 2 个循环后拔针。术后行对症支持治疗。

1.2.2 免疫治疗:局部介入治疗后 3 d 内开始使用抗 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗(camrelizumab,艾瑞卡) 200 mg,将其加入到 0.9%氯化钠注射液 100 mL 经静脉泵入 60 min,3 周/次。

1.2.3 靶向治疗:局部介入治疗后 3 d 内开始口服甲磺酸阿帕替尼 250 mg/d。若治疗过程中出现无法耐受药物时,则减少剂量或终止治疗。

1.2.4 定义与随访:联合治疗前检测血常规、凝血功能等生化指标并行增强 CT 或动态增强 MRI 等影像学检查,术后每 2 个月复查相关检查。临床疗

表 1 15 例 STS 患者的一般临床资料

编号	年龄/岁	性别	病理类型	ECOG 评分	原发病灶	转移部位	既往治疗	后续治疗	效果	随访结局
1	60	女	脂肪肉瘤	1	右肾上腺	肺+肝+腹膜	手术+化疗	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
2	42	女	脂肪肉瘤	0	右胸壁	肺+胸膜	手术+化疗	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
3	59	男	脂肪肉瘤	1	右胸壁	肺+臂+淋巴结	手术+放疗+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	生存
4	45	女	脂肪肉瘤	1	左臂	肺	手术+化疗	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	CR	死亡
5	59	男	滑膜肉瘤	1	右肺	肺+胸膜+骨	手术+化疗	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PD	死亡
6	67	男	滑膜肉瘤	1	左肺	骨	手术	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
7	57	男	滑膜肉瘤	1	左肺	肺+胸膜+脾+淋巴结	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
8	58	男	透明细胞肉瘤	0	右足	肝	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PR	生存
9	29	男	透明细胞肉瘤	1	左臂	肺+骨	手术	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PD	死亡
10	55	男	平滑肌肉瘤	2	右大腿	肺+胸膜+肝	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
11	58	男	横纹肌肉瘤	1	左上臂	肺+肝	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PR	死亡
12	52	男	恶性间皮瘤	1	右肺	胸膜	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PR	生存
13	57	男	多形性未分化肉瘤	2	左肩胛骨	肺+胸膜	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SD	死亡
14	74	女	腺泡样软组织肉瘤	1	左腹腔	肺	手术+化疗	CA+TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PR	生存
15	33	男	成肌纤维细胞肉瘤	1	左输尿管	肺+脾	手术	CA+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	PR	死亡

CA:氩氦刀冷冻消融

效评估根据改良实体瘤评价标准(mRECIST)^[10]。客观缓解率(ORR)=完全缓解(CR)+部分缓解(PR)。临床受益率(CBR)=CR+PR+稳定疾病(SD)。无进展生存期(PFS)定义为自联合治疗起到疾病观察到进展或最后一次随访时间,以先到者为准。总生存期(OS)定义为自联合治疗起到死亡时间或最后一次随访时间。临床获益持续时间(DoCB)定义为若疗效达到 CR, PR 或 SD, 自联合治疗起到疾病进展或最后一次随访时间。不良事件采用美国国家癌症研究所《不良事件通用术语标准》4.0 版评价,分为 0-IV 级。

1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件,利用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS、OS 生存曲线。

2 结果

2.1 有效性

15 例患者中 CR 1 例(脂肪肉瘤)、PR 5 例(透明细胞肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性间皮瘤、腺泡样软组织肉瘤和成肌纤维细胞肉瘤)、SD 7 例、PD 2 例,ORR 为 40%, CBR 为 86.7%。mPFS 为 7.8 个月(95%CI: 6.9~8.7), mOS 为 14.9 个月(95%CI: 13.1~16.7), 见图 1、2。中位 DoCB 为 8.4 个月(95%CI: 7.6~9.2)。

9 例患者行 CA 联合 TACE 治疗, mPFS 为 8.5 个月(95%CI: 6.5~10.5), mOS 为 16 个月(95%CI: 14.4~17.6); 6 例患者行单纯 CA 治疗, mPFS 为 7.4 个月(95%CI: 5.0~9.8), mOS 为 13.4 个月(95%CI: 10.4~16.4), 见图 3。

2.2 安全性

在随访观察中, 不良反应绝大多数为 I~II 级, III 级为贫血 2 例、高血压 2 例、白细胞减低 1 例, 经减量及对症处理后缓解, 未观察到 IV 级或相关性死亡, 见表 2。

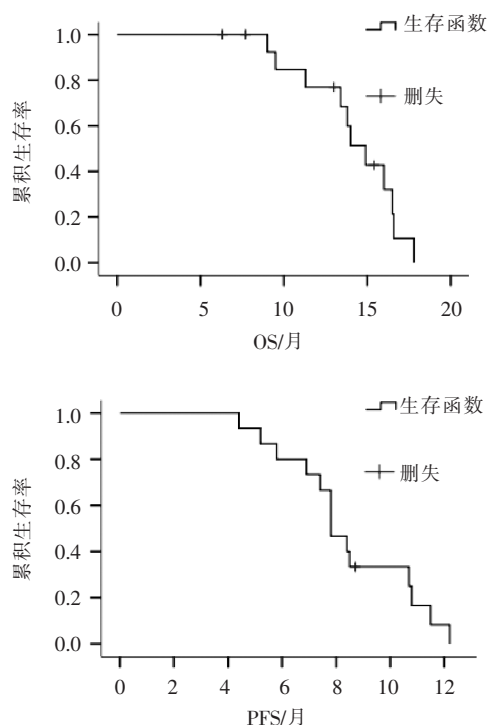
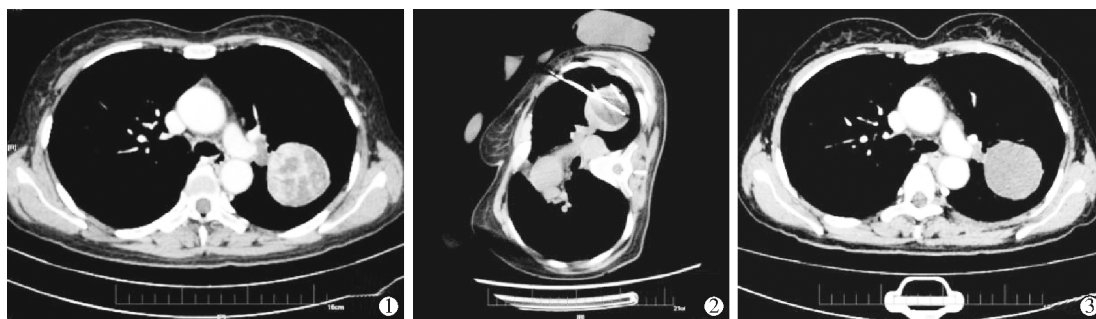


图 1 15 例 STS 患者的生存曲线

3 讨论

目前, 转移性 STS 的治疗除了以多柔比星与异环磷酰胺的联合化疗外, 应用较多的是帕唑帕尼。Yoo 等^[7]研究显示, 帕唑帕尼治疗的 43 例转移性 STS 患者 mOS 为 8.2 个月, mPFS 为 5.0 个月, ORR 为 17.1%, DCR 为 61.0%, 但在中国应用更多的是阿帕替尼。它是一种小分子血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制肿瘤新生血管的生成。一项将阿帕替尼用于治疗晚期软组织肉瘤的研究显示 mPFS 为 4.6 个月, mOS 为 8.0 个月, ORR 为 16.1%, DCR 为 77.4%^[11]。近年来, 随着免疫治疗的快速发展, ICI 也逐渐应用于转移性 STS 的治疗。Zhou 等^[12]回顾性研究了 38 例以 ipilimumab 联合 nivolumab 诱导治疗、继而以 nivolumab 单药治



①左臀脂肪肉瘤术后肺转移;②行氩氦刀冷冻消融治疗;③术后使用卡瑞利珠单抗 3 个周期后复查 CT 未见明显活性

图 2 CR 患者图像

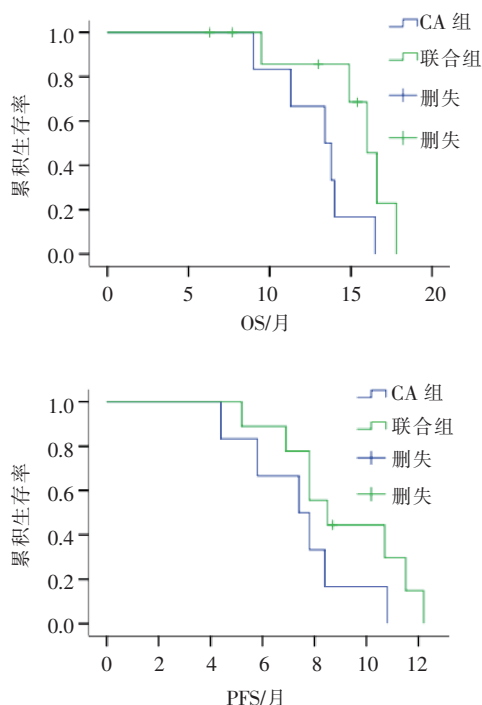


图3 联合组与CA组生存曲线

表2 I~II级不良反应发生病例数

不良反应	例数
疼痛	9
乏力	7
高血压	6
发热	5
贫血	4
感染	4
血小板减低	4
甲状腺功能下降	3
白细胞减低	3
手足综合征	3
胸闷	3
皮疹	2
食欲下降	1
腹泻	1
蛋白尿	1
皮肤毛细血管增生症	1

疗的不可切除或转移性 STS, 结果 mPFS 为 2.7 个月, mOS 为 12.0 个月。而免疫联合靶向治疗晚期 STS 的研究也在进行中, Martin-Broto 等^[13]的研究显示, nivolumab 联合 sunitinib 治疗晚期 STS 患者 mPFS 为 5.6 个月, ORR 为 11%, 6 个月 PFSR 为 48%。

本研究观察到的 ORR 为 40%, CBR 为 86.7%, mPFS 为 8.5 个月, mOS 为 15 个月, 效果显著。总体上, 局部介入治疗通过物理或化学方法直接杀伤肿瘤, 后续又可调节免疫系统^[14-16], 为联合治疗的可行性奠定了理论基础。CA 通过局部组织冻结并经过多个冻融循环导致肿瘤细胞及血管损伤。而过程中

释放的抗原可与血清内抗体相结合形成免疫复合物进而被树突状细胞吞噬^[17], 增强抗原呈递促进机体免疫反应。同时 CA 后坏死肿瘤细胞中 CD8⁺T 淋巴细胞高度浸润^[18], 进一步增强了特异性抗肿瘤作用。本研究 CA 联合 TACE 治疗 mOS、mPFS 要优于单纯 CA。可能原因是一方面因为动脉栓塞后导致肿瘤坏死, 减少了 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子的释放^[16], 使得局部 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞数量增加。同时栓塞后形成的缺氧微环境增加了 HIF-1 α 的释放, 其可以上调细胞表面 PD-L1 的表达^[19], 并且缺氧组织细胞坏死会诱导 VEGF 生成。而阿帕替尼可以高度选择性地与 VEGFR-2 结合, 阻断信号传导抑制肿瘤新生血管的生成^[20]。另一方面是 TACE 与 CA 的互补增效。CA 不但二次杀伤栓塞不完全区肿瘤细胞, 而且改变了细胞膜通透性有利于局部化疗药物的聚集。而 TACE 不仅有利于确定 CA 靶灶范围, 还可以通过阻断血供降低热量损耗, 从而加速冰球形成。阿帕替尼通过抑制肿瘤新生血管生成并纠正异常扭曲血管逐渐正常化, 使抗 PD-1 单抗在肿瘤血管内保持高灌注注且 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞 (15.3%与 7%) 较空白组 (7.6%与 2.3%) 浸润增加进而增强免疫表达^[21]。同时阿帕替尼可上调 P53 等基因表达促进细胞凋亡, 还可以增强阿霉素、奥沙利铂等细胞毒性药物的疗效^[22]。

本研究中严重不良反应为贫血、高血压、白细胞减低, 对症处理后均缓解, 但目前关于此种联合治疗的研究鲜有报道。而对比 nivolumab 联合 sunitinib 治疗晚期 STS 的研究, 其 III、IV 级不良反应为转氨酶升高 (16.7%) 与中性粒细胞减少症 (11.5%), 发生率大致相等, 证明了此联合治疗良好的安全性^[13]。

本研究尚有一定的局限性。首先, 为单中心回顾性研究, 样本量较小。随着研究的不断深入, 人们发现免疫治疗用于不同组织学亚型的效果不尽相同。一项北美的研究纳入了 338 例血管肉瘤患者, 结果显示皮肤血管肉瘤对免疫检查点抑制剂较为敏感^[23]。所以后续需要扩大样本量并通过肉瘤亚型对结果进行分析, 以进一步验证该联合治疗的有效性并从中找寻获益最大的亚组分型。其次是联合治疗的应用方法, 尤其是联合时间。介入治疗会导致肿瘤抗原的释放并促进抗原呈递, 但这种免疫调节作用是短暂的。同样阿帕替尼会促进 PD-L1 表达, 减轻免疫抑制, 但这种免疫促进作用有时间依赖性^[24]。基于此点本研究将三者同时进行以增强协同作用, 但同时治疗时可能会产生更大毒性, 引起严

重不良反应。目前关于联合治疗的应用方法仍处于探索阶段尚无共识,而本研究出现的严重不良反应较少且减量及对症处理后缓解。未来的研究应寻找此联合治疗的最佳应用方法,既能疗效最佳又能良好耐受,使患者从中获益最大。

综上所述,局部介入联合卡瑞利珠单抗与阿帕替尼能够延长转移性软组织肉瘤患者的生存期且安全可控,未来需要进一步开展前瞻性多中心大样本临床试验以证明此联合治疗的安全性及有效性。

[参考文献]

- [1] Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 701-711.
- [2] Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 415-423.
- [3] Wang H, Jacobson A, Harmon DC, et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: a SEER analysis[J]. J Surg Oncol, 2016, 113: 581-586.
- [4] 申玉鑫,周志刚,王 猛,等. CT 引导下氩氦刀冷冻消融治疗平滑肌肉瘤临床疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 228-232.
- [5] Jiang C, Wang J, Wang Y, et al. Treatment outcome following transarterial chemoembolization in advanced bone and soft tissue sarcomas[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 1420-1428.
- [6] 张永远,王 猛,潘元威,等. CT 引导氩氦刀冷冻消融治疗滑膜肉瘤的临床疗效初探[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:345-348.
- [7] Yoo KH, Kim HS, Lee SJ, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 154.
- [8] 李盛龙,杨乾坤,陈 朋,等. 骨与软组织肉瘤伴肺转移患者应用阿帕替尼联合化疗的临床疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41: 309-314.
- [9] Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6: 402-408.
- [10] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [11] 左立杰,刘维丽,李 蕊,等. 阿帕替尼治疗晚期软组织肉瘤的临床疗效和安全性[J]. 癌症进展, 2019, 17:427-430.
- [12] Zhou M, Bui N, Bolleddu S, et al. Nivolumab plus ipilimumab for soft tissue sarcoma: a single institution retrospective review [J]. Immunotherapy, 2020, 12: 1303-1312.
- [13] Martin-Broto J, Hindi N, Grignani G, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase I b/II trial[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8: e001561.
- [14] Wan - Yee L, Lai EH. Loco - regional intervention for hepato - cellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 43-46.
- [15] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [16] Takaki H, Imai N, Contessa TT, et al. Peripheral blood regulatory T-cell and type 1 helper T-cell population decrease after hepatic artery embolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1561-1568.
- [17] 韩宗宏,曹建民,史东宏. 肿瘤冷冻消融免疫效应研究的进展 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:1055-1058.
- [18] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 66: 545-551.
- [19] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF - 1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. J Exp Med, 2014, 211: 781-790.
- [20] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- [21] Liu XD, Hoang A, Zhou L, et al. Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3: 1017-1029.
- [22] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 3084-3092.
- [23] Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al. The angiosarcoma project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research[J]. Nat Med, 2020, 26: 181-187.
- [24] Huang Y, Goel S, Duda DG, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy[J]. Cancer Res, 2013, 73: 2943-2948.

(收稿日期:2021-02-01)

(本文编辑:俞瑞纲)