

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190041

# 依维莫司初治罕见晚期血管肉瘤的临床疗效及安全性分析

李智勇<sup>1</sup>, 张秀萍<sup>1</sup>, 张世龙<sup>2</sup>, 许建芳<sup>3</sup>, 王志明<sup>1,4</sup>, 周宇红<sup>4\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院肿瘤内科, 厦门 361015

2. 复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院厦门医院病理科, 厦门 361015

4. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**探讨 mTOR 抑制剂依维莫司治疗晚期血管肉瘤的临床疗效及安全性。**方法:**收集 2013 年 11 月至 2018 年 9 月采用依维莫司初治的 5 例晚期血管肉瘤患者的临床资料, 观察并分析疗效与不良反应情况。**结果:**4 例晚期血管肉瘤患者经依维莫司治疗数天后症状缓解, 病灶缩小; 1 例阿帕替尼耐药的晚期血管肉瘤患者对依维莫司无反应, 病情进展。依维莫司治疗不良反应主要为口腔溃疡, 其中 2 例患者 2 级、3 例患者 1 级。**结论:**依维莫司初治晚期血管肉瘤起效快, 疗效较好, 不良反应可控, 值得进一步研究。

**[关键词]** 血管肉瘤; 依维莫司; 初治; 不良反应

**[中图分类号]** R 732.2 **[文献标志码]** A

## Efficacy and safety of everolimus in treatment of advanced angiosarcoma

LI Zhi-yong<sup>1</sup>, ZHANG Xiu-ping<sup>1</sup>, ZHANG Shi-long<sup>2</sup>, XU Jian-fang<sup>3</sup>, WANG Zhi-ming<sup>1,4</sup>, ZHOU Yu-hong<sup>4\*</sup>

1. Department of Medical Oncology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian, China

2. Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Pathology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian, China

4. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy and safety of mTOR inhibitor everolimus in the treatment of advanced angiosarcoma. **Methods:** Clinical data of 5 patients with advanced angiosarcoma initially treated with everolimus from November 2013 to September 2018 were collected to observe the efficacy and adverse reactions. **Results:** The symptoms of 4 patients with advanced angiosarcoma were relieved and the lesions narrowed within a few days after the treatment of everolimus. One patient with advanced angiosarcoma who was resistant to apatinib continued to progress. The main adverse effects of everolimus were oral ulcers, of which 2 cases were grade 2 and 3 cases were grade 1. **Conclusions:** Everolimus is effective in the treatment of advanced angiosarcoma with rapid onset of action and controllable adverse effects.

**[Key Words]** angiosarcoma; everolimus; initial treatment; adverse effects

血管肉瘤是一种来源于血管内皮细胞或淋巴管内皮细胞的罕见恶性肿瘤, 发病率不足软组织肉瘤的 1%。血管肉瘤可发生在各个部位, 其中以头面部皮肤最常见, 约占 60%<sup>[1]</sup>。目前, 临床上血管肉瘤的主要治疗方法是手术、术后放疗和化疗, 但血管肉瘤多具有高度侵袭性, 复发率高, 手术及化疗均难以改变其预后<sup>[2-5]</sup>。

由于血管肉瘤罕见, 目前鲜有针对血管肉瘤的药物临床治疗研究, 缺乏化疗或靶向治疗标准方案。近年来, 随着对软组织肉瘤分子病理生理学的

深入了解, 作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的抑制剂不断被研发<sup>[6]</sup>。其中, 依维莫司是第 1 代 mTOR 抑制剂。依维莫司是一种丝-苏氨酸蛋白激酶抑制剂, 作用于 mTOR 信号通路<sup>[7]</sup>。临床报道<sup>[8-9]</sup>显示, 包含血管肉瘤在内的软组织肉瘤患者能从依维莫司治疗中获益, 但目前相关病例数很少且临床随访数据不完整。因此, 本研究采用依维莫司治疗晚期血管肉瘤患者, 观察其临床疗效及不良反应, 为后续研究提供参考。

**[收稿日期]** 2019-01-09 **[接受日期]** 2019-04-17

**[作者简介]** 李智勇, 硕士, 住院医师, E-mail: 963121184@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-52303355, E-mail: zhou.yuhong@zs-hospital.sh.cn

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年11月至2018年9月本中心收治5例晚期血管肉瘤患者,男性3例、女性2例,年龄37~85岁,中位年龄61岁。患者一般情况可,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative

Oncology Group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分1~3分。1例原发部位为脾脏,转移灶为肝脏;4例原发部位为头面部,均局部进展,无远处转移。经病理证实,2例为上皮样血管肉瘤,3例为血管肉瘤。患者的一般资料见表1。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

表1 患者予依维莫司治疗前的基线资料

No.	年龄/岁	性别	PS评分	原发部位	病理分型	转移部位	既往其他治疗
1	37	男	1	脾脏	上皮样血管肉瘤	肝脏	手术+介入
2	61	女	2	头面部	上皮样血管肉瘤	局部进展	手术+放疗
3	61	男	2	头面部	血管肉瘤	局部进展	无
4	64	女	2	头面部	血管肉瘤	局部进展	无
5	85	男	3	头面部	血管肉瘤	局部进展	手术+阿帕替尼

PS:体力状况

1.2 依维莫司应用方法 根据患者的年龄及体力状态,起始按5 mg/d或10 mg/d给予依维莫司每日1次口服,治疗过程中根据患者不良反应及耐受情况调整剂量。患者疾病进展或因严重不良反应而不能耐受则停药。

1.3 临床疗效评价 从接受依维莫司治疗起,记录药物起效(或症状缓解)时间。疗效评估参考RECIST 1.1,分为:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(disease progression, PD)。头面部血管肉瘤因肉眼观察直观、方便,可治疗前后拍照对比,肿物消退和临床症状好转,判断为PR;若肿物明显增大伴症状加重,判断为PD。统计疾病无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、总生存时间(overall survival, OS)。

## 2 结果

2.1 临床疗效 结果(表2)显示:5例患者中,4例获得PR,1例治疗2周后PD。4例获得PR的患者中,2例因肿瘤累及眼眶且范围大,无法手术或放疗;1例手术及术后辅助放疗后(化疗采用紫杉醇方案),停药6个月后局部复发,不适宜再手术;1例

原发灶脾切除术及肝转移灶介入术后3个月PD,未化疗或口服靶向药物治疗。

4例获得PR的患者均为未经全身姑息治疗的晚期患者,依维莫司起效时间快(1~5 d),疗效维持时间较长。其中,1例患者表现为左眼眶皮肤肿胀紧绷、无法睁眼,口服依维莫司后第2天即能睁眼视物。2例患者分别获得12、6个月PFS;另2例患者至研究截止时分别已维持疗效3、7个月。

1例依维莫司无效患者为高龄,体力状态差(PS评分3分),接受4次手术后复发,病程长达3年。患者接受依维莫司治疗前已口服抗血管分子靶向药物阿帕替尼7个月,口服依维莫司5 mg/d,2周后眼眶部肿瘤增大伴破溃、渗血,判断为PD。

2.2 依维莫司治疗相关不良反应 结果(表2)显示:治疗过程中,5例患者空腹血糖、总胆固醇和三酰甘油水平无明显变化,甲状腺功能无异常;除口腔溃疡外,无其他明显不良反应。其中,3例出现1级口腔溃疡,对症处理后相关症状缓解。2例出现2级口腔溃疡,其中1例将依维莫司剂量由10 mg/d减至5 mg/d后,口腔溃疡减轻至1级;另1例依维莫司(5 mg/d)治疗2周后,出现2级口腔溃疡,同时病情进展,停药。

表2 依维莫司治疗疗效及不良反应

No.	疗效	PFS t/月	OS t/月	起效时间 t/d	剂量(mg·d <sup>-1</sup> )	不良反应
1	PR	12	18	1	10,下调至5(6个月后自行下调)	1级口腔溃疡
2	PR	6	10	3	10,下调至5(2周后因不良反应下调)	2级口腔溃疡
3	PR	>7	>7	5	10	1级口腔溃疡
4	PR	>3	>3	1	5	1级口腔溃疡
5	PD	0.5	>2	-	5	2级口腔溃疡

PFS:疾病无进展生存时间;OS:总生存时间;PR:部分缓解;PD:疾病进展

### 3 讨论

血管肉瘤是一种罕见的高侵袭性软组织肉瘤,易局部进展或转移,患者预后差<sup>[10]</sup>。血管肉瘤常见的治疗方法主要为以手术切除、放疗和化疗为主的综合治疗,然而,针对晚期血管肉瘤的大多数治疗方法(如紫杉醇或阿霉素化疗)引起的不良反应较大、药物费用高(如贝伐珠单抗)、有效维持时间短。临床研究<sup>[8]</sup>显示,靶向药物治疗软组织肉瘤有较大的潜在价值,如依维莫司(一种 mTOR 抑制剂)。mTOR 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,参与基因转录、蛋白质合成、细胞凋亡等<sup>[11]</sup>;mTOR 异常表达可通过改变蛋白合成、异常调节细胞周期及抑制细胞凋亡等途径促进肿瘤的发生、发展<sup>[12]</sup>。通过阻断 mTOR 信号转导通路能有效阻滞和预防肿瘤细胞转移和进展<sup>[13-15]</sup>。因此,抑制这一信号转导通路是目前治疗晚期血管肉瘤有效的策略之一<sup>[16]</sup>。

依维莫司是雷帕霉素衍生物,可通过抑制 mTOR 影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路阻滞 S6K1 和 4E-BP1,从而起到对肿瘤生长、营养代谢和血管生成的三重抑制作用<sup>[17]</sup>。体外实验<sup>[18]</sup>显示,人皮肤血管肉瘤细胞系 ASM 和 ISO-HAS 均表达血管内皮生长因子(VEGF),且 VEGF 表达高于人皮肤微血管内皮细胞 HuDMECs( $P=0.029$ );依维莫司可使 ASM 和 ISO-HAS 细胞存活数减少 20% ( $P<0.001$ ),该作用大于贝伐珠单抗和阿西替尼。Yoo 等<sup>[8]</sup>开展了一项多中心 2 期临床研究,发现在采用依维莫司(10 mg/d)治疗的 41 例晚期骨和软组织肉瘤患者中,11 例(26.8%)获得 16 周 PFS(PR 1 例、SD 10 例),其中 3 例晚期血管肉瘤患者中 2 例获得 PR(66.7%),说明依维莫司(10 mg/d)时的疗效较好,且药物不良反应可耐受、可控制。

依维莫司应用于血管肉瘤的报道很少,在 PubMed 中仅找到 4 篇<sup>[8, 19, 20-21]</sup>,其中 1 篇为本中心的 2 例病例报道<sup>[19]</sup>、1 篇为肝移植术后肝脏血管肉瘤转移病例报道<sup>[20]</sup>,4 篇均仅纳入 2 例患者。中国全文期刊数据库(CNKI)未见相关报道。本中心 2013 年 11 月收治 2 例晚期血管肉瘤患者,当时因患者不愿接受化疗或贝伐珠单抗等治疗,尝试给予依维莫司口服治疗,2 例均获得 PR(PFS 时间分别为 6、12 个月),于 2017 年对其进行了报道<sup>[19]</sup>。随后,本中心又收治 3 例晚期患者。结合患者的年龄、体质量、PS 等,给予依维莫司 5~10 mg/d(文献<sup>[22]</sup>

推荐剂量)。结果发现依维莫司起效较快,4 例患者用药 1~5 d 即可获得症状(疼痛或肿胀)缓解。然而,Campone 等<sup>[21]</sup>发现,依维莫司(30 mg/周)联合紫杉醇对乳腺癌患者有较好的疗效,但对 2 例紫杉烷类化疗失败的血管肉瘤患者无效。本组 5 例患者中,1 例治疗无效的患者口服阿帕替尼已达 7 个月,即也是在一线姑息治疗失败后应用依维莫司无效。

依维莫司常见的不良反应包括高血糖、口腔黏膜炎和乏力,多可以控制和耐受。本组病例中,患者主要不良反应为口腔黏膜炎(1~2 级),经降低剂量或对症治疗后缓解。5 例患者在治疗期间空腹血糖、总胆固醇和三酰甘油水平变化不明显,也未出现间质性肺炎或甲状腺功能异常。

综上所述,本研究观察了 5 例依维莫司在血管肉瘤姑息一线(4 例)和二线(1 例)中的治疗效果,其中姑息一线治疗疗效较好,因此有必要进一步探索依维莫司在晚期血管肉瘤患者中的治疗价值。此外,本组 1 例 PFS 未达 12 个月的患者肝转移病灶免疫组化结果显示 4E-BP1、p70S6K 阳性。多项研究<sup>[23-25]</sup>提示,PTEN 缺失、PIK3CA 突变、p70S6K 阳性和 4E-BP1 阳性等生物标志物改变可预测肿瘤对 mTOR 抑制剂的反应性较好。这些标志物是否用以预测和指导血管肉瘤的个体化治疗,值得进一步探索和验证。

### 参考文献

- [1] AUST M R, OLSEN K D, LEWIS J E, et al. Angiosarcomas of the head and neck: clinical and pathologic characteristics[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997, 106(11):943-951.
- [2] OGAWA K, TAKAHASHI K, ASATO Y, et al. Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1019):e1127-e1133.
- [3] CHOW T L, KWAN W W, KWAN C K. Treatment of cutaneous angiosarcoma of the scalp and face in Chinese patients: local experience at a regional hospital in Hong Kong [J]. *Hong Kong Med J*, 2018, 24(1):25-31.
- [4] SHIN J Y, ROH S G, LEE N H, et al. Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: Systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2017, 39(2):380-386.
- [5] HWANG K, KIM M Y, LEE S H. Recommendations for therapeutic decisions of angiosarcoma of the scalp and face [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(3):e253-e256.
- [6] KATO S. Molecular targeted drugs for soft tissue sarcoma

- and neuroendocrine tumor[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(8): 1398-1402.
- [7] PUSCEDDU S, VERZONI E, PRINZI N, et al. Everolimus treatment for neuroendocrine tumors: latest results and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(3):183-188.
- [8] YOOC, LEE J, RHA S Y, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6):1602-1608.
- [9] ELNAGGAR A C, HAYS J L, CHEN J L. Addition of everolimus post vegfr inhibition treatment failure in advanced sarcoma patients who previously benefited from VEGFR inhibition: a case series [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156985.
- [10] LAHAT G, DHUKA A R, LAHAT S, et al. Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma[J]. *Ann Surg Oncology*, 2009, 16(9):2502-2509.
- [11] WAN X, HELMAN L J. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma [J]. *The Oncologist*, 2007, 12(8): 1007-1018.
- [12] BURRIS H A 3RD. Overcoming acquired resistance to anticancer therapy: focus on the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4):829-842.
- [13] CHEN Y L, LAW P Y, LOH H H. Inhibition of PI3K/Akt signaling, an emerging paradigm for targeted cancer therapy [J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, 5(6): 575-589.
- [14] RUBIO-VIQUEIRA B, HIDALGO M. Targeting mTOR for cancer treatment[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, 7(6): 501-512.
- [15] BASHO R K, GILCREASE M, MURTHY R K, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: evidence from a phase I trial of mtor inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab[J]. *JAMA Oncology*, 2017, 3(4):509-515.
- [16] VINCENZI B, FREZZA A M, SANTINI D, et al. New therapies in soft tissue sarcoma [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2010, 15(2):237-248.
- [17] STRIMPAKOS A S, KARAPANAGIOTOU E M, SAIF M W, et al. The role of mTOR in the management of solid tumors: an overview[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(2): 148-159.
- [18] YOUNG R J, WOLL P J, STATON C A, et al. Vascular-targeted agents for the treatment of angiosarcoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2):259-270.
- [19] ZHANG S L, LIANG L, JI Y, et al. The benefit of everolimus in recurrent/epithelioid angiosarcoma patients: Case reports and literature review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55), 95023-95029.
- [20] TRAN MINH M, MAZZOLA A, PERDIGAO F, et al. Primary hepatic angiosarcoma and liver transplantation: Radiological, surgical, histological findings and clinical outcome[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(1): 17-23.
- [21] CAMPONE M, LEVY V, BOURBOULOUX E, et al. Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2): 315-321.
- [22] GOMEZ-PINILLOS A, FERRARI A C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(3):483-505.
- [23] DELBALDO C, ALBERT S, DREYER C, et al. Predictive biomarkers for the activity of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(2):119-124.
- [24] WANDER S A, HENNESSY B T, SLINGERLAND J M. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(4):1231-1241.
- [25] LI F, WANG Q, XIONG X, et al. Expression of 4E-BP1 and phospho-4E-BP1 correlates with the prognosis of patients with clear cell renal carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1553-1563.

[本文编辑] 姬静芳