

晚期软组织肉瘤新药临床应用进展

孙元珏

(上海市奉贤区中心医院/上海交通大学附属第六人民医院南院,上海 201499)

摘要:软组织肉瘤是一组来源于间叶组织的恶性肿瘤,病理类型繁多。对于不可切除的局部晚期或转移性软组织肉瘤,以姑息性化疗为主的多学科综合治疗有利于减轻患者症状、延长总生存期和提高生活质量。蒽环类药物和异环磷酰胺仍是软组织肉瘤化疗的基石,近年来曲贝替定、艾瑞布林等新型化疗药物和培唑帕尼、Olaratumab 等分子靶向药物相继问世,获批用于晚期软组织肉瘤的内科治疗,免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 单抗的异军突起,更是给晚期软组织肉瘤的免疫治疗带来了新的曙光。

主题词:肿瘤,结缔和软组织;药物疗法;抗肿瘤药

中图分类号:R738.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)11-0959-08

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B005

Clinical Application Progress on New Drugs in Advanced Soft-tissue Sarcoma

SUN Yuan-jue

(Shanghai Fengxian District Central Hospital/Shanghai JiaoTong University Affiliated Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201499, China)

Abstract: Soft-tissue sarcomas(STS) are a group of malignant tumors derived from mesenchymal tissue with various pathological types. For unresectable locally advanced and metastatic soft-tissue sarcomas, palliative chemotherapy as an important role of multi-disciplinary comprehensive treatment is able to relieve symptoms, prolong the overall survival and improve the quality of life predominantly. Anthracycline-based drugs and ifosfamide still serve as the foundation of chemotherapy for soft-tissue sarcomas. In recent years, trabectedin, eribulin, pazopanib, olaratumab and other new types of anti-tumors drugs were approved for medical treatment in advanced soft-tissue sarcoma. The appearance of immune checkpoint inhibitors such as PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies has also provided new prospect for immunotherapy of advanced soft-tissue sarcomas.

Subject words: neoplasms; connective and soft tissue; drug therapy; antineoplastic agents

软组织肉瘤(soft-tissue sarcomas, STS)源于除骨和软骨以外的全身各部位结缔组织,是在发生部位、转化细胞类型和组织病理学特征等方面均具有鲜明异质性的一大类恶性肿瘤。STS 较少见,其所占比例不到每年新发肿瘤的 1%。2015 年美国新发肿瘤患者 166 万例,其中 STS 11 930 例。STS 发病率约为 3.4/10 万,男女比例约为 1.4:1,中位发病年龄 59 岁^[1]。STS 病理类型繁多,至少 80%为潜在恶性,其中 50%易发生远处转移,50%易局部复发。最常见的病理类型为肢体脂肪肉瘤(liposarcoma, LPS),约占 20%~

25%,其次为平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma, LMS),占 14%,和未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS),占 14%^[1]。

在 20 世纪 70 年代之前,手术是治疗 STS 的主要方法,但是单纯手术治疗的局部复发率很高,特别是肿瘤巨大、位置深在、病理高级别的 STS 术后 40%~50%会出现局部复发,即使肿瘤局部控制良好,仍然有 50%以上的 STS 患者会发生远处转移,且不能通过手术方法治愈,大多数发生远处转移的患者在 8~12 个月因疾病进展而死亡,另外有 10%的患者初诊时已有转移,以肺转移最常见。因此,STS 需要多学科综合治疗,内科治疗作为全身治疗手段,已逐渐成为 STS 综合治疗重要的组成部分。

通讯作者:孙元珏,主任医师,副教授,硕士;上海市奉贤区中心医院/上海交通大学附属第六人民医院南院肿瘤内科,上海市奉贤区南奉公路 6600 号(201499);E-mail:sunyuanjue@163.com

收稿日期:2017-01-22; **修回日期:**2017-02-08

对于不可切除的局部晚期或转移性 STS, 以姑息性化疗为主的多学科综合治疗有利于减轻患者症状、延长总生存期和提高生活质量。蒽环类药物和异环磷酰胺 (ifosfamide, IFO) 是 STS 化疗的基石, 阿霉素 (adriamycin, ADM) 单药或与 IFO 联合 (ADM±IFO) 是 STS 辅助、新辅助化疗的优选方案, 也是晚期 STS 化疗的一线方案。新型化疗药物和联合方案近年来不断涌现, 尽管进入临床实际应用时间不长, 样本量和随访期有限, 疗效和不良反应各异, 但在治疗某些病理类型的 STS 已显示出独特的优势, 丰富了 STS 化疗药物的选择, 使部分 STS 的内科治疗面貌焕然一新。

1 新型化疗药物

1.1 曲贝替定 (Ecteinascidin-743, ET-743, NSC 684766, Trabectedin, Yondelis[®], 友待[®])

曲贝替定由西班牙 Zeltia 生物制药集团下属的 PharmaMar 公司和美国强生集团下属的强生制药公司共同研发, 是一种从加勒比海和地中海的海鞘中提取的四氢喹啉类生物碱的半合成产品, 与 DNA 小沟区以共价键结合, 干扰 DNA 转录, 促进凋亡。

I 期研究发现曲贝替定最大耐受剂量为 1.8 mg/m², 剂量限制性毒性包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、转氨酶升高及疲劳等, 除对卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌有效外, 对骨和软组织肉瘤也有明显效果。

ADM±IFO 一线方案化疗失败的各种病理类型的 STS 患者中, 曲贝替定对 LMS 和 LPS 活性较高, 而采用 3 周方案 (1.5 mg/m², qd 24h, 每 3 周为一个周期) 则比每周方案 (0.58 mg/m², qd 3h, 每周 1 次, 每 4 周为一个周期) 治疗更有优势。一项 II 期随机研究发现, 晚期 LMS 和 LPS 患者接受曲贝替定 3 周方案或每周方案治疗, 都可观察到部分缓解 (RR) 和疾病稳定 (SD) 病例, 3 周方案比每周方案能减少 27% 的疾病进展风险, 中位进展时间 (mTTP) 分别为 3.7 个月和 2.3 个月, 中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 3.3 个月和 2.3 个月, 中位总生存期 (mOS) 分别为 13.8 个月和 11.8 个月^[2]。因此, 曲贝替定 3 周方案目前已成为推荐的标准用法。2010 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会

议上报道, 美国、加拿大和以色列的 25 个医学中心 2005~2009 年用曲贝替定单药治疗了 1404 例 AI 方案化疗失败的晚期 STS 患者, 主要病理类型是 LMS (35%) 和 LPS (15%), 最主要不良事件是粒细胞减少和转氨酶升高, 504 例可评价疗效, 结果 CR 1 例 (< 1%), PR 36 例 (7%), SD 166 例 (33%), PD 229 例 (45%)^[3]。子宫肉瘤占妇科恶性肿瘤的 1%, 而子宫 LMS 占子宫肉瘤的 30%。荟萃分析 5 项 II 期临床研究, 曲贝替定单药治疗 62 例复治的晚期子宫 LMS, PR 11 例 (17.7%), SD 20 例 (32.3%), PD 43.5%, 中位无进展生存期 (mPFS) 2.5 个月, 6 个月 PFS 30.7%, mOS 12.1 个月, 1 年生存率 52%, 2 年生存率 20%, 提示曲贝替定联合其他有效药物可能成为治疗子宫 LMS 的一线方案^[4]。

曲贝替定除了对 LMS 和 LPS 疗效突出以外, 治疗滑膜肉瘤 (synovial sarcoma, SS) 也较为有效。2010 年 ASCO 会议报道, 3 家欧洲著名肿瘤中心联合治疗 39 例进展期、复治的 SS, PR 7 例, MR 2 例, SD 11 例, RR 18%, 6 个月 PFS 23%, PR、MR、SD 的 mPFS 分别为 29 周、21 周、18 周^[5]。

因此, 2001 年 5 月和 2004 年, 欧洲药品评价局 (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) 和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 分别批准曲贝替定作为治疗 STS 的孤儿药。2007 年 9 月, EMEA 批准曲贝替定单药 3 周方案 (1.5 mg/m², qd 24h, 每 3 周为一个周期) 用于治疗蒽环类药物和 IFO 治疗失败或不适合这些药物治疗的晚期 STS 患者, 主要用于治疗晚期 LMS 和 LPS, 尤其是黏液样/圆细胞型 LPS^[6]。曲贝替定被美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) STS 临床实践指南 (V. 2.2016) 推荐为治疗非特殊病理类型 STS 和非多形性横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 的有效单药^[7]。

1.2 Brostallicin (PNU-166 196)

Brostallicin 在偏端霉素 A (Distamycin A) 的主链上共价结合了 α-溴代丙烯酰基, 是一种合成的第二代 DNA 小沟结合剂 (minor groove binder, MGB), 干扰 DNA 转录。Brostallicin 在高浓度谷胱甘肽和 (或) 谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 存在的条件下具有活性, 不受 DNA 错配修复影响, 对目前标准化疗方案耐药的 STS 仍具有一定疗效。

欧洲癌症治疗研究组织软组织与骨肉瘤协作组 (European organization for research on treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group, EORTC-STBSG) 进行的一项 II 期临床研究中, Brostallicin ($10\text{mg}/\text{m}^2$, 每 3 周为一个周期), 分别治疗 21 例和 43 例一线治疗失败, 晚期、无法手术的胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 和 STS (非 GIST) 患者, 结果 GIST 组未观察到有效病例, 非 GIST 组有 2 例 PR, 3 个月 PFS 分别为 33% 和 46%, 非 GIST 组的 PFS 与其他治疗 STS 有效药物的 PFS 相仿^[8]。2010 年 ASCO 会议上 EORTC-STBSG 报道了一项 II 期随机对照研究结果, Brostallicin 与 ADM 分别一线治疗转移性或局部晚期无法手术的 60 岁以上或不适合接受联合化疗的 STS 患者 79 例和 39 例, 其中 39% 为初发或局部复发病例, Brostallicin ($10\text{mg}/\text{m}^2$)、~4 级中性粒细胞减少症、2~3 级心功能不全、脱发、2~3 级黏膜炎的发生率明显少于 ADM ($75\text{mg}/\text{m}^2$, 每 3 周为一个周期, 最多接受 6 周期化疗), 但 3~4 级癌痛的发生率比 ADM 更常见; 两药 RR 分别为 3.9% 和 21.1%, 1 年无进展生存率 (PFSR) 分别为 6.5% 和 15.6%, 1 年 OSR 分别为 50.5% 和 57.9%。尽管 Brostallicin 比 ADM 化疗耐受性更好, 但疗效逊于 ADM。因此, 并不推荐其一线治疗高级别或转移性 STS^[9]。

1.3 葡磷酰胺 (Glufosfamide, Glu, glc-IPM, D-19575)

葡磷酰胺为一种新型的烷化剂类抗肿瘤药物, 由一分子具有直接烷化作用的异磷酰胺氮芥与一分子葡萄糖通过糖苷键相连而形成。葡磷酰胺在体外无活性, 进入体内后在钠依赖性的葡萄糖跨膜转运蛋白 SAAT1 的作用下被转运进入肿瘤细胞, 然后在酶的作用下, 通过水解释放, 分解为葡萄糖和 IFO, 在磷酰胺或磷酸酶的作用下, 变为活性磷酰胺类氮芥而起作用, 与 DNA 发生交叉联结, 抑制 DNA 合成, 干扰 RNA 的功能, 对肿瘤细胞产生细胞毒性作用, 属细胞周期非特异性药物, 对乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌和胰腺癌等均有抗癌活性。

2008 年 ASCO 会议上 D'Amato 等^[10]报道了一项 II 期临床研究结果, 葡磷酰胺 ($5000\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 , 每 3 周为一个周期, 连续 6 个周期) 治疗 22 例复治、转移性或局部晚期无法手术的 STS 患者, 1 例 (4.5%) SS 患者 PR>4 个月, 7 例 (32%) SD 患者 37~155d, 4 例

(18%) 无法评价, 5 例死亡 (4 例死于 PD, 1 例死于肾功能衰竭), 该药最常见的不良反应为肾功能损害 (3 级、4 级各 2 例, 5 级 1 例)。

1.4 帕利伐米 (Palifosfamide, ZIO-201)

帕利伐米是一种新型 DNA 交叉连接复合物, 是 STS 标准化疗药物之一, IFO 的活性代谢物, 并非引起不良反应的毒性代谢物, 因此避免了出血性膀胱炎和中枢神经系统毒性等毒副作用, 而且与 IFO 无完全交叉耐药。2010 年 ASCO 会议上一项国际多中心 II 期随机对照研究 (PICASSO) 报道, 帕利伐米 + ADM 与 ADM 单药一、二线治疗 67 例转移性/不可切除的 STS 患者至少 6 周期, mPFS 分别为 7.8 个月和 4.4 个月 ($P=0.019$), 两组不良反应无统计学差异^[11]。帕利伐米可使晚期 STS 患者的 PFS 延长近 1 倍, 且患者耐受良好。因此, 2008 年 10 月, EMEA 孤儿药品委员会就已批准帕利伐米治疗 STS 的孤儿药资格, 美国 FDA 也指定其为治疗 STS 的罕见病用药。但是, 2016 年 PICASSO III 期研究结果却指出 447 例初治的转移性 STS 患者按照 1:1 随机分配入帕利伐米 ($150\text{mg}/\text{m}^2$, d_{1-3}) + ADM ($75\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 , 每 3 周为一个周期) 联合组 (226 例) 与 ADM ($75\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 , 每 3 周为一个周期) 单药组 (221 例), 最多化疗 6 周期, 结果 mPFS 分别为 6.0 个月和 5.2 个月 ($\text{HR}=0.86$, 95%CI: 0.68~1.08; $P=0.19$), mOS 分别为 15.9 个月和 16.9 个月 ($\text{HR}=1.05$, 95%CI: 0.79~1.39; $P=0.74$); 联合组比单药组的 3~4 级不良反应发生率更高, 分别是 63.6% 和 50.9%, 粒细胞减少症的发生率也更高, 分别是 21.4% 和 12.6%^[12]。该研究结论提示, 帕利伐米联合 ADM 一线治疗转移性 STS 的生存期并不优于 ADM 单药, 而且不良反应更严重。

1.5 艾瑞布林 (E7389, NSC-707389, Eribulin, Halaven®)

大田软海绵素 (halichondrin B) 是从日本沿海生长的黑海绵中发现的, 艾瑞布林是其类似物, 是合成的、经结构优化后得到的一个大环酮类似物, 一种新型非紫杉类微管动力抑制剂, 可抑制微管蛋白的聚合。艾瑞布林的活性不仅抗有丝分裂, 还涉及到细胞内信号, 包括 PI3K-Akt-mTOR 信号传导通路、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 以及血管生成和重建作用。2010 年 11 月在美国首次上市, 美国 FDA 批准其用于既往至少接受过二线化疗 (蒽环类和紫杉烷类药物为基础的方案) 失败

的无法手术切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

2010 年 ASCO 会议上 EORTC-STBSG 报道了一项 II 期临床研究结果, 艾瑞布林($1.4\text{mg}/\text{m}^2, d_{1,8}$, 每 3 周为一个周期) 分别治疗既往曾接受 2 药或单药联合化疗失败的 LMS(39 例)、LPS(38 例)、SS(19 例) 和其他肉瘤患者(32 例), 化疗直至患者无法耐受或疾病进展为止, 3 个月 PFSR 分别为 32%(12/37)、45%(15/33)、21%(4/19) 和 19%(5/26), mPFS 分别为 3 个月、3 个月、3 个月和 2 个月, mOS 分别为 20 个月、10 个月、11 个月和 6 个月, 1 年生存率分别为 70%、48%、36% 和 30%, 提示该药治疗 STS 耐受性良好且对各种病理亚型的 STS 均有效, 值得深入研究^[13]。2011 年一项包括 4 项独立组织学亚型的 II 期研究结果表明, 约 50% LPS 患者在艾瑞布林治疗 12 周时有临床获益, 3/4 患者在 6 个月时仍存活; 约 1/3 LMS 患者在治疗 12 周时疾病无进展, 86% 患者在 6 个月时仍存活。艾瑞布林耐受性良好, 主要是血液学不良反应, 尤其是中性粒细胞减少, 持续时间短、可逆, 无严重并发症; 非血液学不良反应不严重, 主要是乏力、黏膜炎和感觉神经毒性等^[14]。

美国 FDA 于 2016 年 1 月 28 日批准艾瑞布林治疗既往蒽环类药物为基础的化疗失败、无法手术切除的局部晚期或转移性脂肪肉瘤, 之后该药相继获得日本、欧盟、菲律宾等国的批准。美国 FDA 的批准是基于一项随机、开放、多中心、阳性对照的 III 期临床研究(Study 309)的结果, 年龄 ≥ 18 岁、经二线化疗(含蒽环类)后进展的局部晚期或复发转移性 LMS 和 LPS 患者 452 例, 随机分入试验组(艾瑞布林, $1.4\text{mg}/\text{m}^2, d_{1,8}$, 每 3 周为一个周期, 228 例)和对照组(达卡巴嗪, $850\sim 1200\text{mg}/\text{m}^2, d_1$, 每 3 周为一个周期, 224 例), 治疗至疾病进展, 主要研究终点是 OS, 次要研究终点是 PFS、12 周 PFSR 和安全性。结果显示, 艾瑞布林组与达卡巴嗪组的 mPFS 均为 2.6 个月($\text{HR}=0.88, 95\% \text{CI}: 0.71\sim 1.09, P=0.2287$), 但 mOS 分别是 13.5 个月和 11.5 个月($\text{HR}=0.77, 95\% \text{CI}: 0.62\sim 0.95, P=0.0169$), 达到了研究的主要终点。治疗 LPS 方面, 与达卡巴嗪组($n=72$)相比, 艾瑞布林组($n=71$)的 OS 也得到统计学意义的显著延长(mOS: 15.6 个月 vs 8.4 个月, $\text{HR}=0.51, 95\% \text{CI}: 0.35\sim 0.75$), PFS 也得到了改善(中位 PFS: 2.9 个月 vs 1.7 个月, $\text{HR}=0.52, 95\% \text{CI}: 0.35\sim 0.78$)。艾瑞布林组中位缓解

持续时间为 12.5 个月($95\% \text{CI}: 1.7\sim$ 不可估计), 达卡巴嗪组中位缓解持续时间为 4.2 个月($95\% \text{CI}: 2.2\sim 14.7$)。该研究中的 LPS 患者按 3 种亚型(去分化性 LPS、黏液样/圆细胞型 LPS、多形性 LPS)进行了归类, 并对每一种亚型进行了额外的分析, 结果显示, 在每一种亚型中, 与达卡巴嗪组相比, 艾瑞布林组均表现出延长 OS 的趋势。最常见的不良反应(发生率 $\geq 25\%$)包括疲劳、恶心、脱发、便秘、周围神经病变、腹痛及发热, 最常见的 3~4 级实验室检查异常(发生率 $\geq 5\%$)包括中性粒细胞减少症、低钾血症、低钙血症, 最常见的严重不良反应包括中性粒细胞减少症(4.9%)和发热(4.5%)^[15]。

1.6 Evofosfamide(TH-302)

Evofosfamide(TH-302)是 Threshold 公司研发的一种含有 2-硝基咪唑的溴基类似物, 是其前体药物, 是基于 IFO 具有 DNA 交联毒性的特征合成的一种非手性氨基磷酸酯芥, 能够攻击人体乏氧组织。德国默克-雪兰诺(Merck Serono)公司 2012 年从 Threshold 公司获得 Evofosfamide, 2014 年 11 月 11 日, Evofosfamide 获得了美国 FDA 批准的快速通道资格, 作为转移性和/或局部晚期 STS 的初治用药。

2010 年 ASCO 会议上公布了一项 I/II 临床研究结果, TH-302($240\text{mg}/\text{m}^2, d_{1,8}$)+ADM($75\text{mg}/\text{m}^2, d_1$, 每 3 周为一个周期)治疗晚期或转移性 LPS(6 例)、LMS(6 例)、多形性肉瘤(5 例)、SS(2 例)和其他肉瘤(3 例), 其中 20 例可评价疗效, 结果 PR 5 例(25%)、SD 12 例(60%)、PD 3 例(15%), 疗效令人鼓舞^[16]。在另一项单臂、多中心、开放的 II 期临床研究中, TH-302($300\text{mg}/\text{m}^2, d_{1,8}$)+ADM($75\text{mg}/\text{m}^2, d_1$, 每 3 周为一个周期)一线治疗 91 例晚期 STS 患者, 6 周期治疗后临床获益的患者可以后续接受 TH-302 的单药维持治疗直至疾病进展或无法耐受, 可评价疗效 89 例。6 个月 PFSR 58%($95\% \text{CI}: 46\%\sim 68\%$), mPFS 6.5 个月($95\% \text{CI}: 5.8\sim 7.7$ 个月), mOS 21.5 个月($95\% \text{CI}: 16.0\sim 26.2$ 个月)。CR 2 例(2%)、PR 30 例(34%)、SD 43 例(48%)。48 例接受维持治疗, 其中 5 例疗效由 SD 提高到了 PR, 1 例由 PR 提高到了 CR。最常见的不良反应是疲劳、恶心、皮肤和/或肌肉毒性、血液学毒性, 维持治疗不良反应的严重程度和发生频率更低, 未发生药物相关性心脏和肝肾毒性^[17]。进一步开展了随机、开放、多中心的 III 期临

床研究 (TH-CR-406/SARC021), 450 例局部晚期无法手术切除或转移性高级别 STS 患者按 1:1 随机分入 TH-302+ADM 联合组与 ADM 单药组, 既往除了新辅助/辅助治疗外未接受其他治疗, 相比治疗不可切除的局部晚期或转移性 STS 患者未证明 OS 有统计学意义的改善^[18]。

1.7 Aldoxorubicin (INNO-206)

CytRx 公司产品 INNO-206 是 ADM 的共轭化合物, 2011 年 4 月被美国 FDA 罕见病药物开发办公室批准成为胰腺癌的孤儿药, 2011 年 9 月被批准成为 STS 的孤儿药, 2014 年 11 月又被批准成为胶质母细胞瘤、小细胞肺癌、卵巢癌的孤儿药。一项国际多中心、II b 期、开放随机临床试验将 140 例初治、局部晚期无法手术切除或转移的 STS 患者按 2:1 随机分入 Aldoxorubicin 组 (Aldoxorubicin 350mg/m², d₁+ADM, 260mg/m², d₁) 和 ADM 组 (ADM, 75mg/m², d₁, 每 3 周为一个周期, 最多化疗 6 周期)。主要研究终点是 PFS, 次要研究终点是 6 个月 PFSR、OS、RR 和安全性。其中 Aldoxorubicin 组 83 例, ADM 组 40 例, 中位年龄 54.0 岁 (21~77 岁), 其中 LMS 42 例 (34%)。mPFS 分别是 5.6 个月 (95%CI: 3.0~8.1 月) 和 2.7 个月 (95%CI: 1.6~4.3 月) ($P=0.02$), 6 个月 PFSR 分别是 46% 和 23% ($P=0.02$), mOS 分别是 15.8 个月 (95%CI: 13.0~未达到) 和 14.3 个月 (95%CI: 8.6~20.6 月) ($P=0.21$), RR 分别是 25% (20 例, 均为 PR) 和 0%。3~4 级粒细胞减少症分别是 24 例 (29%) 和 5 例 (12%), 发热性粒细胞减少症分别是 12 例 (14%) 和 7 例 (18%)。无急性心脏毒性发生, ADM 组 40 例中有 3 例左心室射血分数 (LVEF) < 50%。Aldoxorubicin 组发生的均为可处理的不良事件, 且无不可预知事件^[19]。

2 分子靶向药物

分子靶向治疗 (molecular targeted therapy, MTT) 是指在肿瘤分子生物学基础上利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性结构分子作为靶点, 使用某些能与这些靶分子特异结合的抗体、配体等达到直接治疗或导向治疗的一大类治疗手段。MTT 属于病理生理治疗, 即封闭肿瘤发展过程中的关键受体和纠正其病理过程, 具有很好的分子和细胞选择性, 能高效并

选择性地杀伤肿瘤细胞, 减少对正常组织的损伤。MTT 可以单独使用也可以与化疗联合使用, 分单靶点和多靶点药物, 主要有小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKIs) 和单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb) 两大类。

STS (非 GIST) 目前尚无辅助和新辅助分子靶向治疗指征, 主要作为无法手术切除的局部晚期或转移性 STS 的二、三线治疗。对于二线化疗失败的患者, 不推荐二线后化疗, 首先推荐参加新药临床试验, 如果无法参加, 三线治疗可以尝试 MTT, 但必须事先向患者及家属告知所用药物是否在国内上市、是否在国内具有 STS 治疗的适应证、是否被国内外 STS 诊治指南或专家共识所推荐, 也需要告知这些药物已批准的适应证和不良反应, 是否使用由患者自主决定并签署知情同意书。

2.1 培唑帕尼® (GW 786034, Pazopanib, Votrient®)

培唑帕尼是一种新型抗血管生成剂, 以 VEGFR (VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)、PDGFR、c-Kit 为作用靶点。2009 年 EORTC 公布的一项 II 期研究 (EORTC 62043) 结果显示, 除 LPS 外, 该药对其他 STS 均有效, 分别有 44% (18/41) 的 LMS、49% (18/37) 的 SS、39% (16/41) 的其他肉瘤患者 mPFS 达到 12 周, 而 LPS 患者仅有 26% (5/19) 达到 12 周, 最常见的 3~4 级不良反应是高胆红素血症 (6.3%)、高血压 (7.7%)、疲劳 (7.7%)^[20]。一项随机、双盲、安慰剂对照、III 期临床研究 (EORTC 62072) 将 369 例含蒽环类药物方案化疗失败的进展期 STS 患者随机分入培唑帕尼组 (246 例) 和安慰剂组 (123 例), 中位年龄 56 岁, 中位随访 15 个月。两组 mPFS 分别是 20 周和 7 周 (HR=0.31, 95%CI: 0.24~0.40; $P<0.0001$), 而 mOS 分别是 11.9 个月和 10.4 个月 (HR=0.83, 95%CI: 0.62~1.09), 未出现统计学差异。3~4 级不良反应分别有疲劳 (13%, 6%)、高血压 (7%, 0%)、食欲减退 (6%, 0%)、腹泻 (5%, 1%)、血栓 (3%, 2%)、LVEF 下降 >15% (8%, 3%)。培唑帕尼中位剂量强度是 768mg/d。可见培唑帕尼对蒽环类药物治疗后失败的转移性 STS 仍有效, 可以延长 mPFS 13 周^[21]。

子宫肉瘤手术后复发率高, 系统治疗仅中度获益, OS 较差, 一项基于 EORTC-STBSG 发起的 62043 和 62072 两项临床研究的回顾性分析试图明确培唑帕尼治疗子宫与非子宫肉瘤疗效的差异。II 期临床

研究 10 例、Ⅲ期 34 例, 总计 44 例子宫肉瘤, 其中子宫 LMS 39 例 (88.6%)、高级别子宫 LMS 37 例 (84.1%), 非子宫肉瘤 164 例 (54.8%)。中位年龄 55 岁 (33~79 岁), 中位随访 2.3 年。子宫和非子宫肉瘤病例在接受培唑帕尼治疗前分别有 61.3% 和 40.8% 接受过二线以上化疗。PR 5 例 (11%) (95%CI: 3.8~24.6), 均为 LMS 病例; 子宫和非子宫肉瘤病例 mPFS 分别为 3.0 个月 (95%CI: 2.5~4.7) 和 4.5 个月 (95%CI: 3.7~5.1); mOS 分别为 17.5 个月 (95%CI: 11.1~19.6) 和 11.1 个月 (95%CI: 10.2~12.0) ($P=0.352$)。回顾性分析表明, 尽管已接受多线化疗, 培唑帕尼治疗子宫肉瘤仍有一定疗效, 与非子宫肉瘤的疗效相似^[22]。

2012 年 3 月 20 日, 美国 FDA 批准培唑帕尼治疗除 LPS 和 GIST 以外的晚期 STS, 这是取得 STS (非 GIST) 治疗适应证的第一个分子靶向药物。

2.2 Olaratumab(IMC-3G3, Lartruvo®)

Olaratumab 是一种人源化 PDGFR- α Ig G1 单抗, 能够与 PDGFR- α 特异结合, 阻断其与 PDGF-AA、BB、CC 的结合, 抑制受体激活。Olaratumab 先后获得美国 FDA 治疗晚期 STS 突破性疗法、优先评审、快通道、孤儿药四项资格认定。2016 年 10 月 19 日 Olaratumab+ADM 获得美国 FDA 批准用于治疗放疗或手术无法治愈但可接受蒽环类化疗方案的晚期 STS 患者, 成为 40 多年来继 ADM 后首个获批初治 STS 的新药。美国礼来药厂在 2016 年第一季度向 EMEA 提交了 Olaratumab 的上市申请, 2016 年 11 月获得了 EMEA 的批准^[23]。

在开放、多中心、随机的 Ib 和 II 期研究阶段, 纳入的患者年龄均 ≥ 18 岁, 组织学确诊为局部晚期或转移性 STS, 未使用过蒽环类药物治疗, ECOG-PS 0~2, 且可通过肿瘤组织免疫组化来确定 PDGFR α 的表达。结果 Ib 阶段, 共有 15 例患者接受 Olaratumab+ADM 治疗, 在研究的 II 期阶段, 将 133 例患者按 1:1 随机分入联合组 (Olaratumab, 15mg/kg, d_{1-8} +ADM, 75mg/m², d_1 , 每 3 周为一个周期) 66 例和单药组 (ADM, 75mg/m², d_1 , 每 3 周为一个周期) 67 例, 治疗 8 周期。其中 129 例 (97%) 至少接受了一个剂量的研究治疗, 其中 64 例接受 Olaratumab+ADM 治疗, 65 例仅接受 ADM 治疗。II 期阶段联合组和单药组 mPFS 分别是 6.6 个月和 4.1 个月 ($HR=0.67$, 95%CI:

0.44~1.02; $P=0.0615$), mOS 分别是 26.5 个月和 14.7 个月 ($HR=0.46$, 95%CI: 0.30~0.71; $P=0.0003$), RR 分别是 18.2% 和 11.9%。联合组的不良反应发生率更高, 包括中性粒细胞减少、黏膜炎、恶心、呕吐和腹泻, ≥ 3 级发热性粒细胞减少症的发生率两组相似, 导致停药的不良事件联合组和单药组的发生率分别是 13% 和 22%^[24]。

2.3 帕博西尼 (PD 0332991)

CDK4 分子是一种细胞周期依赖性激酶, 是细胞周期 G_1 ~S 期的调控中心。CDK4 蛋白在 G_1 中后期呈表达高峰并与细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 结合成复合体而被激活, 介导视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 基因产物磷酸化, 从而促进细胞 G_1 ~S 期的转化和细胞增殖。国内外研究证明该基因的扩增和过度表达广泛存在于人类多种肿瘤组织及其细胞中, 因此 CDK4 基因的异常与多种肿瘤的发生密切相关。

CDK4 在超过 90% 的高分化脂肪肉瘤 (well differentiated liposarcoma, WDLS) 及去分化脂肪肉瘤 (dedifferentiated liposarcoma, DDLS) 中均存在扩增, 选择性 CDK4 抑制剂帕博西尼在脂肪肉瘤细胞系和异种移植瘤中抑制生长和诱导衰老。在 I 期临床试验中, 一些进展期 WD/DDLS 患者的疾病稳定状态已延长数年。为了进一步确定其安全性和有效性, 进行了 II 期开放性研究。研究对象是 ≥ 18 岁化疗后疾病进展的患者, 用法帕博西尼 (200mg, d_{1-14} , 每 3 周为一个周期)。所有患者接受 CDK4 基因扩增检测 (荧光原位杂交法) 和 Rb 表达 (免疫组化法检测, $\geq 1+$)。主要研究终点是 12 周 PFS, 若 12 周 PFSR $\geq 40\%$ 则判定治疗有效, 若 $\leq 20\%$ 则认为无效。筛查的 48 例患者中 44 例存在 CDK4 扩增, 其中 41 例存在 RB 表达阳性, 30 例患者中 29 例可评价疗效。3、4 级不良事件包括贫血 (17%)、血小板减少症 (30%)、中性粒细胞减少 (50%) 和发热性中性粒细胞减少 (3%)。12 周 PFSR 66% 显著超过了预设的终点, mPFS 18 周, 其中 1 例出现 PR。帕博西尼治疗 CDK4 扩增和 Rb 表达的 WDLS/DDLS 患者取得了较好的 PFSR, 美国 NCCN STS 临床实践指南 (V.2.2016) 推荐帕博西尼治疗腹膜后 WDLS/DDLS^[25]。

2.4 Pexidartinib (PLX 3397)

腱鞘巨细胞瘤 (tenosynovial giant cell tumor, TGCT) 是一组腱鞘中出现巨细胞肿瘤和色素绒毛结

节性滑膜炎(pigmented villonodular synovitis,PVNS)的罕见非转移性肿瘤,主要累及滑膜关节、黏液囊和腱鞘,造成受累关节和肢体肿胀、疼痛、僵直和活动不便。据估计,TGCT的发病率大约 110/10 万,发病年龄 20~50 岁。根据 TGCT 的分型,女性发展为肿瘤的概率为男性的 2 倍。TGCT 的基本治疗为外科手术,但如果病人为弥漫性巨细胞瘤,巨细胞侵入骨、腱鞘、韧带以及关节的其他部分,肿瘤将很难被切除,而且需要多次手术或关节置换术,最终导致手术无效,甚至需要截肢。弥漫型 TGCT 的复发率可高达 45%以上。PVNS 是一种少见的累及关节滑膜或肌腱腱鞘的增殖性病变,由于基因易位局部 CSF-1 过表达,肿瘤中含有携带 CSF-1R 的巨噬细胞聚集起来。

PLX 3397 是由日本第一三共制药及其成员 Plexikon 共同研发的一个新型口服小分子药物,选择性地抑制 CSF-1R、kit 和 Flt-3 激酶。CSF1R 和 kit 是调节肿瘤和其微环境(巨噬细胞、破骨细胞、肥大细胞)的重要成分。2015 年 11 月,Pexidartinib 被 FDA 授予治疗 PVNS/TGCT 的突破性疗法、孤儿药资格,也被 EMEA 批准为治疗 TGCT 的孤儿药。在一项多中心 II 期延伸临床研究中,Pexidartinib 1000mg/d 治疗 23 例进展期 TGCT 患者,结果 12 例(52%)PR、7 例(30%)SD,疗效通常出现在治疗的前 4 个月,中位疗效持续时间>8 个月。最常见的不良反应是疲劳、毛发颜色改变、恶心、味觉障碍、眶周水肿,极少导致停药^[26]。

3 肿瘤免疫治疗药物

手术、放疗、化疗是恶性肿瘤三大传统治疗手段,近十几年分子靶向治疗异军突起,在肿瘤多学科综合治疗中方兴未艾,近年来肿瘤免疫治疗再次引领风潮,成为肿瘤内科治疗领域新的明星,肿瘤免疫治疗主要分为细胞免疫治疗和免疫检查点治疗(immune checkpoint therapy)两大组成部分。免疫检查点是一类免疫抑制性分子,主要生理学功能是调节免疫反应的强度和广度,从而避免正常组织的损伤和破坏,而肿瘤细胞往往利用免疫检查点的特性来逃避免疫细胞的攻击。常见的免疫检查点有细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白

1(programmed death protein-1,PD-1)及其配体(programmed cell death-Ligand 1,PD-L1)。目前,CTLA-4 单抗、PD-1/PD-L1 单抗已相继在美国和欧盟获批治疗恶性黑色素瘤、肾癌、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、头颈癌等恶性肿瘤。

STS 和骨肉瘤的不同亚型不同程度表达 PD-L1,尽管免疫检查点抑制剂尚未获批用于 STS 治疗,但初步的临床研究结果也已公布。Paoluzzi 等^[27]回顾性分析 28 例转移性或无法切除的骨与软组织肉瘤患者,其中 24 例 STS、4 例骨肉瘤,男女之比为 14:14,中位年龄 57 岁(24~78 岁),自 2015 年 7 月开始接受纳武单抗(Nivolumab,Opdivo,BMS)(3mg/kg,iv,每 2 周为一个周期)治疗,中位治疗周期为 8 个周期,其中 18 例同时接受了培唑帕尼(400~800mg,qd,po)分子靶向治疗,结果最常见的不良反应是 1~2 级肝功能升高,3~4 级毒性反应有 5 例(结肠炎、肝功能升高、肺炎),24 例接受了至少 4 周期治疗,PR 3 例(1 例去分化软骨肉瘤、1 例上皮样肉瘤、1 例上颌骨骨肉瘤,其中后 2 例同时接受了培唑帕尼的治疗),SD 9 例(3 例 LMS),PD 12 例(4 例 LMS),可评价疗效的病例临床获益率为 50%。

目前,高度恶性 STS 的化疗疗效仍不尽如人意,近年来尽管新的化疗药物不断涌现,但 ADM±IFO 作为 STS 一线化疗基石的地位仍无法动摇。部分新药对某些组织类型的 STS 虽然已取得不错的近期疗效,但样本量小、随访时间短,缺乏高级别循证医学证据的支持,对当前 STS 的临床治疗指导性仍有欠缺。因此,今后在 STS 新药研发、综合治疗方案优化、规范化与个体化治疗原则确立等领域仍有大量艰巨的工作要开展,随着基础与临床研究的不断深入,必将推动 STS 的治疗不断向前。

参考文献:

- [1] Hui JY. Epidemiology and etiology of sarcomas [J]. Surg Clin North Am, 2016, 96(5):901-914.
- [2] Samuels BL, Rushing D, Chawla SP, et al. Randomized phase II study of trabectedin (ET-743) given by two different dosing schedules in patients(pts) with leiomyosarcomas(LMS) or liposarcomas (LPS) refractory to conventional doxorubicin and ifosfamide chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 14s.
- [3] Samuels BL, Tap WD, Patel S, et al. Trabectedin (Tr) as single agent for advanced soft tissue sarcomas(STS) failing

- standard of care: Interim analysis of 1,400 patients(pts) in an expanded access program study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10027.
- [4] Judson IR, Blay J, Chawla SP, et al. Trabectedin(Tr) in the treatment of advanced uterine leiomyosarcomas(U-LMS): results of a pooled analysis of five single-agent phase II studies using the recommended dose [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10028.
- [5] Dileo P, Sanfilippo R, Grosso F, et al. Trabectedin (T) in advanced, pretreated synovial sarcomas (SS): A retrospective analysis of 39 patients(pts) from three European institutions[J]. *J Clin Oncol* 2010, 28(15 suppl): abstr 10030.
- [6] Schöffski P, Dumez H, Wolter P, et al. Clinical impact of trabectedin(ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(9): 1609–1618.
- [7] Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1703–1709.
- [8] Leahy M, Ray-Coquard I, Verweij J, et al. Brostallicin, an agent with potential activity in metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(2): 308–315.
- [9] Gelderblom H, Blay J, Seddon BM, et al. Brostallicin versus doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10037.
- [10] D'Amato GZ, Verschraegen CF, Cranmer LD, et al. Preliminary efficacy and safety results of glufosfamide(GLU) in relapsed soft tissue sarcoma: results of a phase 2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 431–436.
- [11] Verschraegen CF, Chawla SP, Mita MM, et al. A phase II, randomized, controlled trial of palifosfamide plus doxorubicin versus doxorubicin in patients with soft tissue sarcoma(PICASSO) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10004.
- [12] Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A phase III, placebo-controlled study of doxorubicin with or without palifosfamide in patients with metastatic soft tissue sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016 Sep 12. pii: JCO676684. [Epub ahead of print]
- [13] Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate(E7389) in patients with soft tissue sarcoma(STS): phase II studies of the European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group(EORTC 62052) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10031.
- [14] Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes[J]. *Lancet Oncology*, 2011, 12(11): 1045–1052.
- [15] Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10028): 1629–1637.
- [16] Cranmer LD, Chawla SP, Rushing DA, et al. Phase I/II study of TH-302 combined with doxorubicin in soft tissue sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10036.
- [17] Chawla SP, Cranmer LD, Van Tine BA, et al. Phase II study of the safety and antitumor activity of the hypoxia-activated prodrug TH-302 in combination with doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29): 3299–3306.
- [18] Chawla SP, Reinke DK, Saks S, et al. Randomized phase III, multicenter, open-label study comparing TH-302 in combination with doxorubicin versus doxorubicin alone in subjects with locally advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): abstract.
- [19] Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, et al. First-line aldoxorubicin vs doxorubicin in metastatic or locally advanced unresectable soft-tissue sarcoma: a phase 2b randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1272–1280.
- [20] Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC Study 62043)[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3126–3132.
- [21] Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al. PALETTE: a randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma(STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—an EORTC STBSG global network study (EORTC 62072) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18 suppl): LBA10002.
- [22] Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: a retrospective analysis based on two European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 89–94.
- [23] Shirley M. Olaratumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(1): 107–112.
- [24] Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase I b and randomised phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 488–497.
- [25] Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 2024–2028.
- [26] Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, et al. Structure-guided blockade of CSF1R kinase in tenosynovial giant-cell tumor[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 428–437.
- [27] Paoluzzi L, Cacavio A, Ghesani M, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2016, 6: 24.