

新靶点药物在软组织肉瘤治疗中的应用

宋耕 孙彤

软组织肉瘤约占成人恶性肿瘤的1%,儿童肿瘤的10%。手术一直是局限性原发软组织肉瘤的首选治疗,近20年来随着术前和术后放疗的应用,手术已趋于保守且术后复发率降低,但仍有约40%~50%的患者最终会发生远处转移,另有约10%的患者在确诊时即已发生转移;化疗药物虽经过数十年的发展,但目前在软组织肉瘤治疗中常用的蒽环类药物、异环磷酰胺、顺铂、达卡巴嗪和紫杉醇的有效率一般也仅在20%~40%左右^[1],对这些晚期患者的治疗往往陷入困境,近年来问世的新靶点药物为其提供了新的治疗选择,而且相比于其他治疗手段具有不良反应小的优点。除了人们所熟知的格列卫治疗胃肠间质瘤和隆突性皮肤纤维肉瘤以及舒尼替尼作为胃肠间质瘤格列卫治疗失败后的二线治疗外,其他病理类型的软组织肉瘤也可尝试新靶点药物治疗,本文对此作如下综述,希望引起临床医师的重视。

一、血管肉瘤

血管肉瘤常发生于皮肤、心脏、乳腺等部位,对于手术和放疗失败的患者,化疗的有效率较低。绝大多数血管肉瘤都表达VEGF及其受体,其可作为治疗的靶点^[2]。Maki等^[3]的研究共入组了145例软组织肉瘤患者,治疗方案为索拉非尼400 mg,每天2次,其中在37例晚期血管肉瘤患者中1例取得CR,4例取得PR,21例为SD,中位无进展生存期为3.8个月,中位总生存期为14.9个月;在研究中观察到有个别患者发生消化道出血和严重的左室射血分数下降。Agulnik等^[4]的研究显示,23名晚期血管肉瘤患者接受贝伐单抗(15 mg/kg, d1, 每3周重复)治疗,中位随访43.9周后,2例取得PR,其中1例的治疗时间已达到95周,11例为SD,中位无进展生存期为12周,中位总生存期为52.7周,常见的不良反应为疲劳和高血压,严重的不良反应为血小板减少。

二、硬纤维瘤

硬纤维瘤也称为侵袭性纤维瘤病,具有很强的局部侵袭性,手术辅以放疗是最有效的治疗手段,对于晚期患者可选择非甾体类药物、他莫昔芬和干扰素,其次可行化疗^[5]。除此之外,研究显示硬纤维瘤伴有一定程度的PDGFR- β 的异常活化^[6],为新靶点药物的应用提供了依据。Heinrich等^[6]用格列卫(800 mg/d)治疗19例复发或转移性硬纤维瘤患者,结果3例取得PR,中位的疾病进展时间为9.1个月。在Chugh等^[7]的研究中,51名无法手术的硬纤维瘤患者接受格列卫200~600 mg/d治疗,有效率为6%,4个月、1年和3年的无进展生存率分别为88%、66%和58%。Penel等^[8]报道了40例晚期硬纤维瘤患者服用格列卫400 mg/d治疗,中位随访34个月,1例达到CR,3例取得PR,2年的无进展生存率和总生存率分别为55%和95%。上述研究中常见的不良反应包括中性粒细胞减少、潮红、

腹痛、恶心、呕吐及腹泻。除格列卫外,索拉非尼也可用于治疗硬纤维瘤。Gounder等^[9]用索拉非尼(400 mg/d)治疗26例无法手术的患者,中位随访6个月后,6例取得PR,17例SD,1例因病情进展而死亡;大多数患者在服药后2周内临床症状都会改善,快于既往报道的格列卫症状改善时间;严重的不良反应为腹痛和高血压。

三、孤立性纤维瘤、血管外皮瘤

孤立性纤维瘤多发生于胸膜、腹膜和头颈部,和血管外皮瘤在病理上有时较难鉴别,也可能是同一病变的不同亚型,但后者生物学行为更倾向于恶性,术后放疗后的复发和远处转移率约为20%,化疗效果较差^[10]。孤立性纤维瘤和血管外皮瘤可有VEGFR和PDGFR的异常表达^[11]。Park等^[12]回顾分析了14例无法手术的孤立性纤维瘤和血管外皮瘤患者,治疗方案为替莫唑胺联合贝伐单抗(5 mg/kg, d8, 22, 每4周重复),中位随访34个月后,11例取得PR,起效的中位时间为2.5个月,2例SD;预期的中位无进展生存期为9.7个月;疗效优于既往报道的多柔吡星、异环磷酰胺、吉西他滨或多西他赛的化疗效果;最常见的毒副反应为骨髓抑制。随后Stacchiotti等^[13]的研究结果显示,11例转移性孤立性纤维瘤患者接受舒尼替尼37.5 mg/d治疗,除1例因严重的皮肤反应而过早停药外,在10例可评价患者中,6例取得PR,1例SD,3例PD,缓解持续的时间都在半年以上。

四、淋巴管平滑肌瘤病、血管肌脂肪瘤

淋巴管平滑肌瘤病是一种罕见的系统性疾病,结节性硬化症患者中本病发生率约为20%~30%,常表现为反复自发性气胸、肺囊性病变、乳糜性胸水及血清VEGF-D浓度显著升高,且多合并有肾脏的血管肌脂肪瘤,其自然病程呈进行性恶化,抗雌激素治疗和肺移植对部分患者有效,但目前尚无特效治疗方法,患者最终多因呼吸衰竭而死亡。研究显示哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的异常激活与其发病有一定关系^[14],因此人们尝试利用mTOR抑制剂—西罗莫司来治疗淋巴管平滑肌瘤病和血管肌脂肪瘤。Bissler等^[15]的研究入组了25例淋巴管平滑肌瘤病或复发性血管肌脂肪瘤患者,其服用西罗莫司1年之后(初始剂量0.25 mg/m²,根据疗效及不良反应将血药浓度调节至1~5 ng/ml,最高10~15 ng/ml),16例血管肌脂肪瘤患者的肿瘤体积缩小了30%以上,而11例淋巴管平滑肌瘤病患者其肺部囊性病灶虽然在CT上无明显改变,但第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)平均增加了(118 ± 330) ml;然而在停药后的1年观察期中,多数患者都出现肿瘤体积增大、肺功能下降。在McCormack等^[16]的研究中,89例淋巴管平滑肌瘤病患者随机接受西罗莫司2mg/d(根据疗效及不良反应将血药浓度调节至5~10 ng/ml)及安慰剂治疗1年,结果两组患者FEV1的平均变化值分别为(19 ± 124) ml和(-134 ± 182) ml,治疗组患者的血清VEGF-D水平也明显低于安慰剂组;但在第2年观察期间,两组患者FEV1下降的程度大致相仿。Neurohr等^[17]的研究结果同

样显示血药浓度维持在5~10 ng/ml的西罗莫司可改善淋巴管平滑肌瘤病患者的肺功能。上述研究中常见的不良反应包括黏膜炎、腹泻、肺部感染、高胆固醇血症和下肢水肿,少见肿瘤出血。

五、腺泡状软组织肉瘤

不同于其他软组织肉瘤,腺泡状软组织肉瘤术后局部复发率并不高,但极易发生血行转移,尤其是肺,虽然肿瘤生长速度及病情进展较慢,5年生存率可达50%~80%^[18],但也缺乏有效的治疗手段。研究显示在腺泡状软组织肉瘤中存在t(17-X)(p11.2;q25)易位,并导致MET酪氨酸激酶活化及PDGFR、VEGFR的异常激活^[19]。在一项研究中,5例转移性腺泡状软组织肉瘤患者接受舒尼替尼37.5 mg/d治疗,在3个月时4例可评价,其中2例取得PR,1例SD,1例PD,治疗至1年时仍有1例PR^[20]。此后Stacchiotti等^[21]的研究中入组了9例转移性腺泡状软组织肉瘤患者接受舒尼替尼37.5 mg/d治疗,中位治疗持续时间为10个月,结果5例取得PR,3例SD,1例PD,中位无进展生存期为17个月。上述研究中的常见不良反应包括白细胞减少、甲状腺功能减低、疲劳和恶心。

六、脊索瘤

由于脊索瘤多位于颅底和脊柱,彻底切除的难度较大,多数患者术后复发,20%会发生远处转移,而其对放疗的敏感性亦较差,平均生存期约为12~41个月^[22]。研究显示脊索瘤存在PDGFR的异常激活^[23]。Casali等^[24]首先尝试用格列卫治疗术后复发、转移的脊索瘤,结果6例患者服用格列卫800 mg/d后,虽然在CT或MRI影像学上肿瘤大小稳定甚至有所增大,但其强化程度都减弱,伴有不同程度的液化坏死,且患者的临床症状都有好转。在Stacchiotti等^[25]的研究中,56例无法手术的脊索瘤患者接受格列卫800 mg/d治疗,其中50例可评价,1例取得PR,35例SD,其中64%的患者有效持续时间都大于6个月,中位无进展生存期为9个月。研究还发现mTOR信号通路在脊索瘤的发病过程中也有一定作用,因此Stacchiotti等^[26]的研究入组了10名格列卫治疗后病情进展的脊索瘤患者,在格列卫400 mg/d的基础上加用西罗莫司(初始剂量2 mg/d,根据疗效及不良反应将血药浓度调节至15~20 ng/ml),治疗的平均时间为9个月,结果1例取得PR,7例SD,1例PD,1例无法评价。George等^[27]的研究显示舒尼替尼对脊索瘤也有一定效果,9例患者服用舒尼替尼37.5 mg/d,结果4例SD,其中1例患者服药已有70周。上述研究中常见的不良反应基本同前。

七、其他

除上述肿瘤外,目前还有个案报道将西罗莫司和克里唑替尼分别用于治疗晚期的血管周上皮细胞瘤和存在染色体2p23上的间变性淋巴瘤激酶基因重排及异常表达的炎性肌纤维母细胞瘤^[28-29],临床上也观察到了一定的效果,其中克里唑替尼的不良不良反应包括下肢水肿、关节痛、低钙血症及白细胞减少。

八、展望

虽然软组织肉瘤发病率低,但由于其治疗效果较差,还是值得对新靶点药物的治疗价值进行深入探索的。但目前的研究多数样本量较小,取得的主要疗效还是表现为病灶稳定,对总生存期的改善不明显,而且最佳的药物剂量及疗程都不十分明确,这都有待于进一步的研究。对新的细胞信号传导通路如Hedgehog通路、胰岛素样生长因子通路等与肿瘤发生关系的研究亦在进行中,以期发现新的治疗靶点和药物。相信随着新靶点药物的发展及其与其他治疗手段的结合,软组织肉瘤的综合治疗水平

一定会有新的提高。

参 考 文 献

- [1] Aragon-Ching JB, Maki RG. Treatment of adult soft tissue sarcoma: old concepts, new insights, and potential for drug discovery. *Cancer Invest*, 2012, 30:300-308.
- [2] 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 Surg Oncol*, 2008, 97:74-81.
- [3] Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*, 2009, 27:3133-3140.
- [4] Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol*, 2013, 24:257-263.
- [5] Hansmann A, Adolph C, Vogt T, et al. High-dose tamoxifen and sunitinib as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*, 2004, 100:612-620.
- [6] Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*, 2006, 24:1195-1203.
- [7] Chugh R, Wathen JK, Patel HR, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*, 2010, 16:4884-4891.
- [8] Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*, 2011, 22:452-457.
- [9] Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:4082-4090.
- [10] Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:1087-1093.
- [11] Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, et al. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (α/β), c-met, and EGFR. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32:1627-1642.
- [12] Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*, 2011, 117:4939-4947.
- [13] Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9:1286-1297.
- [14] Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4:335-348.
- [15] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 2008, 358:140-151.
- [16] McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 2011, 364:1595-1606.
- [17] Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*, 2011, 12:66-72.
- [18] Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, et al. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Surg*, 2006, 41:187-193.
- [19] Lazar AJ, Das P, Tuvlin D, et al. Angiogenesis-promoting gene patterns

in alveolar soft part sarcoma. Clin Cancer Res, 2007, 13: 7314-7321.

[20] Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. Clin Cancer Res, 2009, 15: 1096-1104.

[21] Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Ann Oncol, 2011, 22: 1682-1690.

[22] Samii A, Gerganov VM, Herold C, et al. Chordomas of the skull base: surgical management and outcome. J Neurosurg, 2007, 107: 319-324.

[23] Tamborini E, Miselli F, Negri T, et al. Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas. Clin Cancer Res, 2006, 12: 6920-6928.

[24] Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. Cancer, 2004, 101: 2086-2097.

[25] Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. J Clin Oncol, 2012, 30: 914-920.

[26] Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. Ann Oncol, 2009, 20: 1886-1894.

[27] George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol, 2009, 27: 3154-3160.

[28] Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical Activity of mTOR Inhibition With Sirolimus in Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors: Targeting the Pathogenic Activation of mTORC1 in Tumors. J Clin Oncol, 2010, 28: 835-840.

[29] Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med, 2010, 363: 1727-1733.

(收稿日期: 2013-03-18)
(本文编辑: 梁雷)

宋耕, 孙彤. 新靶点药物在软组织肉瘤治疗中的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(12): 5550-5552.

