



· 综述 ·

腺泡状软组织肉瘤药物治疗现状与进展

杨凌舸 综述, 王春萌 审校

复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 腺泡状软组织肉瘤是一种较罕见的恶性肿瘤, 尽管有60余年的临床治疗经验, 但该肿瘤的组织学起源、发病危险因素、临床特征和最佳治疗方案等仍不太明确。近10余年来, 许多学者对该肿瘤进行了大量研究。对此期间发表的相关文献, 围绕靶向治疗与免疫治疗中免疫检查点抑制剂的应用现状与进展进行综述, 旨在总结和寻找其治疗的新途径和新方法。

[关键词] 腺泡状软组织肉瘤; 靶向治疗; 酪氨酸激酶抑制剂; 免疫检查点抑制剂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.09.010

中图分类号: R738.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)09-0746-07

Drug therapy for alveolar soft part sarcoma: current status and progress YANG Lingge, WANG Chunmeng (Department of Bone and Soft Tissue Sarcoma, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Chunmeng E-mail: cmwang1975@163.com

[Abstract] Alveolar soft part sarcoma is a rare malignant tumor. Although there are more than 60 years of experience in clinical treatment, the tumor's histological origin, risk factors, clinical progression and the best treatment scheme are not very clear. In the past 10 years, many scholars have carried out a lot of research on this tumor. In this review, we discussed recent publications related to alveolar soft part sarcoma in order to better understand and search for new ways to treat this disease with targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy.

[Key words] Alveolar soft part sarcoma; Targeted therapy; Tyrosine kinase inhibitor; Immune checkpoint inhibitor

腺泡状软组织肉瘤 (alveolar soft part sarcoma, ASPS) 是一种罕见的软组织恶性肿瘤, 约占所有软组织肉瘤的1%^[1], 好发于青少年。ASPS存在特异性的非平衡性染色体易位t(X; 17)(p11; q25), 产生ASPL-TFE3融合基因, 介导细胞异常增殖, 导致肿瘤发生^[2]。现阶段, ASPS的治疗方式以肿瘤扩大切除为主, 其对传统放化疗不敏感^[2-5], 其中细胞毒性药物化疗的有效率不足10%^[5], 因此本文不对细胞毒性药物进行详述。患者总体预后差, 5年生存率仅约20%^[6]。在肿瘤形成的早期阶段, 已有超过60%的患者出现肺、骨、脑等组织器官的转移^[2], 而对于这类存在远处转移的IV期肿瘤患者, 亟待寻找更有效的治疗方式。

近年来, 随着精准医疗理念的提出, 抗肿瘤

分子靶向药物治疗作为肿瘤治疗的新手段, 越来越多地应用于肿瘤治疗中; 而免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂的出现, 使肿瘤治疗进入新纪元。两者均为医学研究领域的热点, 在ASPS患者, 尤其是晚期患者中呈现出一定的疗效, 具有指导医学研究和临床实践的重要价值。本文就ASPS靶向治疗与免疫检查点抑制剂的治疗现状与进展进行综述。

1 ASPS与抗肿瘤血管生成类靶向药物

在组织学上, ASPS肿瘤组织周围血管丰富, 往往可见静脉扩张, 其内常见瘤栓, 是肿瘤早期发生转移的主要原因。基于此组织学特性, 结合临床分子靶向药物疗效, Casali^[7]推荐抗肿瘤血管生成类靶向药物舒尼替尼 (sunitinib) 和西地尼布 (cediranib) 作为ASPS靶向治疗的首选。随

后,越来越多的抗血管生成靶向药物问世,并进行了相应的临床试验,证实了抗血管生成类靶向药物在ASPS中的应用价值。

1.1 Sunitinib

Sunitinib是一种口服多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 其作用靶点包括血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) (VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3)、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) (PDGFR- α 和PDGFR- β)、干细胞生长因子受体 (stem cell growth factor receptor, KIT)、集落刺激因子-1受体 (colony-stimulating factor-1 receptor, CSF-1R) 等^[8]。Stacchiotti等^[9]报道9例确诊为ASPS的晚期患者, 以37.5 mg日剂量使用sunitinib治疗后, 5例获得部分缓解 (partial response, PR), 3例疾病稳定 (stable disease, SD), 1例疾病进展 (progressive disease, PD), 其中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为17个月, 肯定了sunitinib在ASPS治疗中的临床疗效。有鉴于此, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 在2019年软组织肉瘤指南中, 将sunitinib作为ASPS全身治疗的推荐用药 (2B类证据, 即NCCN基本认为此项干预是合适的)。针对中国ASPS晚期患者, sunitinib的疗效同样值得肯定。Li等^[10]回顾性分析了14例不能手术切除或已有转移的ASPS患者, 应用相同剂量sunitinib治疗后, 4例获得PR, 10例SD, mPFS为41个月, 中位总生存期 (median overall survival, mOS) 未及。而一项晚期ASPS患者的长期用药随访结果显示, 15例患者经37.5 mg日剂量的sunitinib治疗后, 患者mOS为56个月, 5年OS率可达49%; 其中, 6例获得PR, 8例SD, 1例PD, mPFS为19个月。5年PFS率为30%^[2]。上述研究说明, sunitinib对晚期ASPS患者具有很好的疗效, 但由于系回顾性小宗病例分析, 在患者的选择上存在一定的偏倚, 证据水平并不高, 其疗效仍待进一步大规模临床试验证实。

1.2 Cediranib

Cediranib是另一种多靶点小分子TKI, 为高选择性VEGFR和KIT抑制剂, 可与其3种亚型 (VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3) 结合。一项cediranib治疗成人转移性ASPS II期临床试验研究结果显示, 以30 mg日剂量治疗46例患者中, 43例可进行疗效评估, 经24周 (6个周期) 治疗后, 15例获得PR, 其总缓解率 (overall remission rate, ORR) 为35%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) (PR+SD) 为84% (36/43)^[11]。而后续一项针对cediranib治疗儿童转移性ASPS的探索性 II期临床试验并未达到目标ORR。在这项试验中, 研究者采用二阶段法入组患者, 第一阶段计划入组6例患者, 若有1例达到PR则扩大至12例患者, 药物日剂量为儿童最大耐受剂量12 mg/m²; 入组7例患者中仅有5例SD, 未达到试验预期ORR^[12]。另一项以45 mg日剂量的cediranib治疗晚期胃肠道间质瘤或软组织肉瘤的 II期临床试验中, 入组了6例转移性ASPS成人患者, 其中4例获得了PR^[13]。因此, cediranib治疗ASPS成人患者的疗效已得到 II期临床试验证实, 其为口服TKI, 使用方便, 患者依从性高。

1.3 帕唑帕尼 (pazopanib)

Pazopanib是一种特异性靶向血管生成和肿瘤增殖相关受体的小分子TKI, 作为新型多靶点抗血管生成剂, 能有效地抑制VEGFR、PDGFR和KIT, 抑制谱与sunitinib相似^[14]。2012年4月, pazopanib已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧盟批准为治疗成人晚期软组织肉瘤的靶向药物^[15]。然而, 由于pazopanib不能透过血脑屏障, 限制了其在脑转移ASPS患者中应用^[16]。Kim等^[17]进行了一项单臂、多中心 II期临床试验, 使用800 mg日剂量的pazopanib治疗6例转移性ASPS, 1例获PR (ORR为16.7%), 5例获SD; 中位随访时间为33个月, mPFS为5.5个月, mOS未及, 试验达到主要终点。而另一项回顾性分析中, 30例晚期ASPS患者中, 18例在治疗前使用了其他抗肿瘤血管生成药物, 在可评估的29例患者中, 1例完全缓解 (complete response, CR), 7例PR, 17

例SD, 4例PD, 中位随访时间为19个月, mPFS为13.6个月, 1年PFS率为59%, mOS未及^[18]。2019年版NCCN指南据此将pazopanib作为ASPS全身治疗推荐用药(2A类证据, 即NCCN一致认为此项干预是合适的)。值得注意的是, 有病例报道显示, 晚期ASPS患者使用pazopanib超过3年, 无论原发灶还是转移灶均获得客观缓解, 直至出现脑转移而停药^[19]。值得注意的是, pazopanib的不良反应可控, 且也为口服药物, 能提高患者的依从性, 因此, 有望成为治疗除脑转移外的晚期ASPS一线药物。

1.4 阿帕替尼 (apatinib)

Apatinib是中国自主研发的一种新型的口服小分子TKI, 对VEGFR-2具有高度选择性, 能有效地抑制静脉血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成, 从而达到抑制肿瘤的目的。2014年, apatinib获国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准上市, 目前可用于三线及三线以上的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者。目前, apatinib治疗ASPS的临床数据仅基于病例报告及回顾性分析。Min等^[20]回顾性分析了6例使用500 mg日剂量的apatinib进行治疗的晚期ASPS患者, 其中1例获得CR, 5例PR, 结果令人满意。而另一份病例报告显示, apatinib对肺转移的ASPS具有很好的疗效^[21]。然而, 上述研究缺乏大宗报道和临床试验研究结果, 仅作为经验用药。有关apatinib靶向治疗软组织肉瘤的国内多中心临床试验正在进行中, 其中晚期难治性ASPS或ASPS肺转移患者均在入组范围, 结果值得期待。

1.5 安罗替尼 (anlotinib)

Anlotinib是一种可口服的多靶点TKI, 能有效地抑制VEGFR、PDGFR、KIT等激酶, 具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。2018年5月, 中国自主研发的anlotinib通过国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)优先审评审批程序获准上市, 用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。近期, 一项anlotinib治疗晚期软组织肉瘤的Ⅱ期临床试验结果报道, 对入组的166例患者应用

12 mg日剂量的anlotinib进行治疗, 其中ASPS组($n=13$)的ORR最高, 约为46%(6例获PR), 12周PFS率为77%, mPFS为21个月, mOS未及^[22]。根据此项临床试验结果, anlotinib有望成为晚期难治性ASPS患者的一线治疗药物, 后续anlotinib治疗ASPS的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验正在进行中, 期待有更充足的样本量以全面评估anlotinib治疗ASPS的有效性和安全性。

1.6 索拉非尼 (sorafenib)

Sorafenib作为一种双芳基尿素类口服多激酶抑制剂, 具有抑制肿瘤新生血管形成和抑制肿瘤生长的双重抗肿瘤活性。鉴于sorafenib对晚期肾癌、原发性肝癌和恶性黑色素瘤有很好的疗效, 已经被NMPA列为中晚期肝癌患者治疗的基本药物。何新红等^[23]回顾性分析了9例晚期肢体ASPS患者经动脉介入栓塞化疗联合sorafenib治疗的疗效及安全性, 经过治疗后, 原发病灶并无明显缩小, 但病灶液化坏死明显, 患者疼痛、行动障碍等症状明显缓解。提示介入栓塞化疗联合sorafenib治疗可显著改善晚期ASPS患者肿瘤局部症状及相关并发症, 显著提高生活质量, 短期生存获益好。从sorafenib的作用机制和此项研究结果看, 其作用主要为抑制肿瘤细胞的生长, 而非细胞毒效应, 具有潜在广谱的抗肿瘤作用, 可作为晚期ASPS治疗的重要补充。

1.7 阿昔替尼 (axitinib)

Axitinib是一种口服的小分子TKI, 作用靶点为VEGFR的三种亚型, 用于其他系统治疗无效的晚期肾癌。近期, 一项axitinib治疗儿童和青少年复发性或难治性实体瘤的Ⅰ期临床试验结果显示, 口服axitinib每天2次, 每次的剂量为2.4 mg/m², 治疗ASPS患者1例获得了PR^[24]。然而, 由于个体差异的存在, 不足以体现axitinib在ASPS治疗上的真实疗效, 仍待后续大规模的临床病例分析和临床试验进一步证实。

1.8 贝伐单抗 (bevacizumab)

Bevacizumab是一种人工合成的重组人源化免疫球蛋白G1 (immunoglobulin G1, IgG1) 单克隆抗体, 可特异性地与VEGF结合, 阻止后者与血管内皮细胞表面VEGFR结合, 从而延缓肿

瘤的生长和转移。此外, bevacizumab的抗肿瘤活性也可以影响肿瘤的血管组织压力和通透性, 从而促进化疗药物到达肿瘤细胞。该药于2004年2月初次获美国FDA批准上市, 在临床上一概不单独运用而常与标准化疗方案联用, 用于治疗结直肠癌、肾细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等。Mir等^[25]报告1例90岁ASPS肺部转移女性患者, 经37.5 mg/d的sunitinib治疗后, 因耐受性差减量至25 mg/d, 同时开始每2周以10 mg/kg的剂量静脉注射bevacizumab, 该患者经过16个月以上的治疗, 疗效显著, 主观感受如疼痛等显著缓解, 肺部转移灶获得PR。因而得出结论, bevacizumab和sunitinib两种同样针对VEGFR的靶向药物在临床治疗上似乎存在某种协同作用。同样, Conde等^[26]报道了1例5岁转移性ASPS女性患者使用bevacizumab联合塞来昔布(celecoxib)治疗, 2个月后病灶缩小30%。然而, 上述个案报道缺乏循证医学证据, 不能排除个体差异的影响。基于bevacizumab自身抑制肿瘤生长和促进药物进入肿瘤细胞的作用特点, 协同增强其他药物治疗ASPS的疗效, 这在理论上是可行的。Bevacizumab联合其他靶向药物治疗ASPS是否能带来更好的临床疗效, 还需进一步临床试验证实。

2 ASPS与靶向c-Met小分子TKI抑制剂

酪氨酸蛋白激酶c-Met, 也称肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR)是由MET基因编码的一种蛋白质。肿瘤中异常的MET激活与预后不良相关, 异常活跃的MET可促进肿瘤生长和血管新生, 为肿瘤提供营养, 并为肿瘤远处转移创造条件。有研究显示, ASPS可通过TFE3上调而诱导MET基因激活和表达^[27]。因此, c-Met可能成为ASPS治疗的靶点。

2.1 克唑替尼(crizotinib)

Crizotinib是靶向c-Met、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)和ROS1受体的TKI。2011年, crizotinib在美国批准上市, 用于ALK阳性的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。近期, 一项关于评估crizotinib治疗TFE3基因重排

ASPS患者的疗效和安全性的II期临床试验已见报道, 以250 mg每日2次的剂量口服药物治疗后, 在可评估的45例患者中, 40例MET阳性的患者有1例获得PR, 35例获得SD, 1年PFS率为37.5%, 1年OS率为97.4%; 而4例MET阴性的患者中, 1例获PR, 3例SD, 1年PFS率为50%, 1年OS率为75%; 1例MET表达未知的患者在17个疗程用药后PD^[28]。从该试验可以推测, crizotinib对TFE3基因重排的ASPS患者有一定的治疗作用, 对于常用抗血管生成靶向药物耐药或疗效欠佳的ASPS患者, 考虑对其进行MET基因检测, 可成为一种新的治疗选择。

2.2 卡博替尼(cabozantinib)

Cabozantinib是一种口服小分子TKI, 主要靶点为c-Met和VEGFR2。2016年4月, 美国FDA批准cabozantinib用于二线治疗肾癌。在ASPS方面, Mukaihara等^[29]通过体内外实验证实, cabozantinib和达沙替尼(dasatinib)的抗ASPS细胞活性强于pazopanib, 认为c-Met可能是ASPS的潜在治疗靶点, cabozantinib可能是ASPS患者(包括那些pazopanib耐药的ASPS患者)特别有效的治疗选择。随后, Chuk等^[30]发起了一项儿童和青少年复发或难治性实体瘤(包括中枢神经系统肿瘤)的I期临床试验, 形成了儿童组报告, 结果显示, cabozantinib治疗儿童复发或难治性实体瘤的日剂量为40 mg/m², 1例ASPS患儿获SD。后续II期试验已在筹备中, 期待其在ASPS方面的更多临床结果。

3 ASPS与免疫检查点抑制剂

近年来, 随着基础免疫学和肿瘤生物学的迅速发展, 肿瘤免疫治疗已然成为继手术、放疗、化疗三大常规肿瘤治疗之后的第四大治疗方式。由于肿瘤免疫治疗在清除少量、残余肿瘤细胞过程中发挥着重要作用, 在常规治疗使肿瘤负荷尽可能降低后, 免疫治疗可取得更好的疗效^[31]。其中, 免疫检查点抑制剂可激活人体自身免疫应答效应, 以对抗肿瘤, 具有更持久的疗效。目前, 免疫检查点抑制剂的药物靶点主要为溶细胞性T淋巴细胞相关抗原-4(cytolytic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)/

CD152、程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) /CD279和程序性死亡受体-配体1 (programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1)。在一项I期免疫治疗试验中, 共入组4例ASPS患者, 其中3例使用抗PD-L1单抗为基础的免疫治疗, 2例获PR, 1例SD; 另1例使用抗PD-1单抗也获SD, 提示进一步评估免疫检查点抑制在ASPS治疗中的作用是有必要的^[32]。免疫检查点抑制剂对ASPS患者的疗效分析, 目前仍缺乏大样本报告和临床试验研究, 仍待更全面的临床研究结果进行验证。

3.1 帕姆单抗 (pembrolizumab) 和纳武单抗 (nivolumab)

Pembrolizumab和nivolumab均为抑制PD-1的人源化单克隆抗体。一项关于pembrolizumab联合axitinib治疗晚期ASPS和其他软组织肉瘤的II期临床试验已有初步报道, 其中ASPS患者入组11例, 治疗方案为每21 d静脉注射pembrolizumab 200 mg, 口服axitinib每天2次, 每次的剂量为5 mg, 结果显示, 3个月PFS率为90.9%, ORR为45.5%, 临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 为72.7%, 不良反应可耐受^[33]。而在一项个案报告中, nivolumab联合pazopanib治疗脑转移ASPS患者, 却未达到令人满意的疗效; 此外, nivolumab的使用导致了严重的细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS), 这是免疫检查点抑制剂特征性且值得注意的不良反应^[34]。上述研究均为联合用药, 其中pembrolizumab联合axitinib治疗ASPS的疗效已得到初步肯定, 后续报道及临床研究值得跟进。值得一提的是, pembrolizumab也被写入2019年版NCCN指南, 作为2B类用药推荐。

3.2 德瓦鲁单抗 (durvalumab) 和曲美母单抗 (tremelimumab)

Durvalumab是人源化免疫球蛋白IgG1 κ 的抗PD-L1单克隆抗体, 能阻断PD-L1与PD-1、CD80 (B7.1) 分子的相互作用。2017年5月, 美国FDA批准其用于治疗在含铂药物化疗期间, 或含铂药物的新辅助化疗12个月内出现进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者。Tremelimumab则是一种针对CTLA-4的人源化IgG2单克隆抗体,

尚未获批。Lewin等^[6]分别使用durvalumab单药及联合tremelimumab治疗晚期ASPS患者2例, 结果显示, 单药治疗患者12个月后出现PD; 而联合用药患者获PR, 肿瘤缩小73%, 持续时间已超过18个月。此外, 他们对ASPS进行基因组分析, 发现存在分子错配修复缺陷的特征, 认为免疫检查点抑制剂可能是ASPS患者的有效治疗策略。

3.3 特瑞普利单抗 (JS001)

JS001是中国自主研发的一种重组人源化抗PD-1单克隆抗体, 通过阻止PD-1与配体PD-L1、PD-L2的相互作用, 从而重新激活免疫系统来识别和杀伤癌细胞。2018年12月, NMPA有条件地批准首个国产PD-1单抗JS001上市, 用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。一项JS001治疗晚期或难治性ASPS的I期临床试验结果已有初步报道, 12例ASPS患者计划接受3 mg/kg或10 mg/kg的JS001治疗, 每2周重复1次 (最多6次), 结果显示, 1例患者获CR, 2例PR, 预计mPFS为12.4个月^[35]。JS001在ASPS治疗上显示出了很好的疗效, 后续临床研究值得期待。

4 结语

近10年来, 由于基因工程和分子生物学研究技术的进步, 把与肿瘤发生、发展相关的重要蛋白分子作为攻击靶点, 已研发出了一些特异性抑制肿瘤细胞增殖扩散或诱导细胞凋亡的靶向药物。此外, 免疫治疗异军突起, 更新了肿瘤治疗从原先的依靠外界方式杀死肿瘤, 到依靠自身免疫系统杀死肿瘤的方式, 其中免疫检查点抑制剂治疗以其显著的临床疗效而备受瞩目, 开辟了一条新的肿瘤治疗途径, 取得了革命性的进展。ASPS作为一种罕见的软组织恶性肿瘤, 对传统放疗不敏感, 长期预后较差等特点导致临床试验的样本量少、随访时间不足从而缺乏高质量的循证医学证据, 目前治疗ASPS所用靶向药物以抗血管生成药物为主, 许多临床试验正在开展, 结果值得期待 (表1)。进一步研究潜在的或已经发现的分子治疗靶点, 研制相应的靶向药物, 个体化、规范化用药, 以期患者获得最大的临床效益, 是我们医疗行业未来前进的方向。

表 1 国内外正在开展的针对ASPS的临床试验

Tab. 1 Clinical trial for ASPs being carried out at home and abroad

Drug types	Drug name/code	Eligible for study	Recruitment	Phase	Clinical trial ID
Anti-angiogenesis TKI	Cediranib	Age of 16 years and older	Active, not recruiting	II	NCT01337401
Anti-angiogenesis TKI+anti-PD-1 antibody	Axitinib+ pembrolizumab	Age of 16 years and older	Active, not recruiting	II	NCT02636725
Anti-angiogenesis TKI	Anlotinib/AL3818	Age of 18 years and older, metastatic or advanced	Recruiting	III	NCT03016819
Anti-angiogenesis TKIs	Sunitinib or cediranib	Age of 16-120 years, metastatic	Recruiting	II	NCT01391962
Anti-angiogenesis TKI	Cediranib	up to 16 years old	Active, not recruiting	II	NCT00942877
Anti-angiogenesis TKI+ cytotoxic drugs	Pazopanib+ifosfamide+ doxorubicin	Age of 2 years and older, newly diagnosed and resectable	Active, not recruiting	II/III	NCT02180867
Cytotoxic ± anti-angiogenesis TKI	Gemcitabine ± pazopanib	Age of 18 years and older	Recruiting	II	NCT01532687
Multikinase inhibitor (including c-MET)	Cabozantinib-S-malate	Age of 2-30 years, recurrent, refractory, or newly diagnosed	Recruiting	II	NCT02867592
Selective c-Met/ALK TKI	Crizotinib	Age of 1 year and older, locally advanced and/or metastatic	Active, not recruiting	II	NCT01524926
Anti-PD-1 antibody	GB226	Age of 18-75 years, relapsed/ metastatic/unresectable	Recruiting	II	NCT03623581/ CTR20181169
Anti-PD-L1 antibody	Atezolizumab	Age of 6 years and older, newly diagnosed, metastatic and unresectable	Recruiting	II	NCT03141684
Anti-PD-L1 antibody+ anti-PD-1 antibody	FAZ053+PDR001	Age of 18 years and older	Recruiting	I	NCT02936102

TKI: Tyrosine kinase inhibitor; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed cell death protein-ligand 1; ID: Identification. The data come from <https://www.clinicaltrials.gov> and <http://www.chinadrugtrials.org.cn>. The latest update date was Feb. 11, 2019

[参 考 文 献]

- [1] SOHELIFAR M H, TAHERI R A, ZOLFAGHARI EMAMEH R, et al. Molecular landscape in alveolar soft part sarcoma: implications for molecular targeted therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 889-896.
- [2] JAGODZIŃSKA-MUCHA P, ŚWITAJ T, KOZAK K, et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma [J]. *Tumori*, 2017, 103(3): 231-235.
- [3] ORBACH D, BRENNAN B, CASANOVA M, et al. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: a joint series from European cooperative groups [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(11): 1826-1832.
- [4] MENG N, ZHANG X, LIAO A, et al. Management of recurrent alveolar soft-part sarcoma of the tongue after external beam radiotherapy with iodine-125 seed brachytherapy [J]. *Head Neck*, 2014, 36(12): E125-E128.
- [5] SPARBER-SAUER M, SEITZ G, VON KALLE T, et al. Alveolar soft-part sarcoma: primary metastatic disease and metastatic relapse occurring during long-term follow-up [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(12): e27405.
- [6] LEWIN J, DAVIDSON S, ANDERSON N D, et al. Response to immune checkpoint inhibition in two patients with alveolar soft-part sarcoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1001-1007.
- [7] CASALI P G. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(suppl 10): x167-x169.
- [8] BURSTEIN H J, ELIAS A D, RUGO H S, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1810-1816.
- [9] STACCHIOTTI S, NEGRI T, ZAFFARONI N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1682-1690.
- [10] LI T, WANG L, WANG H, et al. A retrospective analysis of 14 consecutive Chinese patients with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma treated with sunitinib [J]. *Invest New Drug*, 2016, 34(6): 701-706.
- [11] KUMMAR S, ALLEN D, MONKS A, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2296-2302.
- [12] GLOD J, COHEN J W, WIDEMANN B C, et al. Cediranib phase II study in children with metastatic alveolar soft part sarcoma (ASPS) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 10540.
- [13] JUDSON I, SCURR M, GARDNER K, et al. Phase II study of cediranib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors or soft-tissue sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3603-3612.
- [14] 王春萌, 师英强. 软组织肿瘤靶向治疗进展 [J]. *中国实用*

- 外科杂志, 2013, 33(2): 159–161.
- [15] CRANMER L D, LOGGERS E T, POLLACK S M. Pazopanib in the management of advanced soft tissue sarcomas [J] . Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 941–955.
- [16] MINOCHA M, KHURANA V, MITRA A K. Determination of pazopanib (GW-786034) in mouse plasma and brain tissue by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC/MS–MS) [J] . J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 901: 85–92.
- [17] KIM M, KIM T M, KEAM B, et al. A phase II trial of pazopanib in patients with metastatic alveolar soft part sarcoma [J] . Oncologist, 2019, 24(1): 20–e29.
- [18] STACCHIOTTI S, MIR O, LE CESNE A, et al. Activity of pazopanib and trabectedin in advanced alveolar soft part sarcoma [J] . Oncologist, 2018, 23(1): 62–70.
- [19] SHIDO Y, MATSUYAMA Y. Advanced alveolar soft part sarcoma treated with pazopanib over three years [J] . Case Rep Oncol Med, 2017, 2017: 3738562.
- [20] MIN L, ZHOU Y, TANG F, et al. Apatinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of efficacy and safety [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): e23521.
- [21] ZHOU Y, TANG F, WANG Y, et al. Advanced alveolar soft part sarcoma responds to apatinib [J] . Oncotarget, 2017, 8(30): 50314.
- [22] CHI Y, FANG Z, HONG X, 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.
- [23] 何新红, 李文涛, 彭卫军, 等. 介入栓塞化疗联合索拉非尼治疗肢体腺泡状软组织肉瘤9例分析 [J] . 中国实用外科杂志, 2013, 33(2): 130–132.
- [24] GELLER J I, FOX E, TURPIN B K, et al. A study of axitinib, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors: A Children’s Oncology Group phase 1 and pilot consortium trial (ADVL1315) [J] . Cancer, 2018, 124(23): 4548–4555.
- [25] MIR O, BOUDOU–ROUQUETTE P, LAROUSSE F, et al. Durable clinical activity of single–agent bevacizumab in a nonagenarian patient with metastatic alveolar soft part sarcoma [J] . Anticancer Drug, 2012, 23(7): 745–748.
- [26] CONDE N, CRUZ O, ALBERT A, et al. Antiangiogenic treatment as a pre–operative management of alveolar soft–part sarcoma [J] . Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6): 1071–1073.
- [27] LAZAR A J F, DAS P, TUVIN D, et al. Angiogenesis–promoting gene patterns in alveolar soft part sarcoma [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13(24): 7314–7321.
- [28] SCHÖFFSKI P, WOZNIAK A, KASPER B, et al. Activity and safety of erizotinib in patients with alveolar soft part sarcoma with rearrangement of *TFE3*: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) phase II trial 90101 ‘CREATE’ [J] . Ann Oncol, 2018, 29(3): 758–765.
- [29] MUKAIHARA K, TANABE Y, KUBOTA D, et al. Cabozantinib and dastinib exert anti–tumor activity in alveolar soft part sarcoma [J] . PLoS One, 2017, 12(9): e185321.
- [30] CHUK M K, WIDEMANN B C, MINARD C G, et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: trial ADVL1211, a report from the Children’s Oncology Group [J] . Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(8): e27077.
- [31] 杨凌舸, 王春萌. 恶性黑色素瘤免疫治疗现状与进展 [J] . 中国肿瘤, 2018, 27(1): 54–60.
- [32] GROISBERG R, HONG D S, BEHRANG A, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials [J] . J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 100.
- [33] WILKY B A, TRUCCO M M, KOLONIAS D, et al. A phase II trial of axitinib plus pembrolizumab for patients with advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS) and other soft tissue sarcomas (STS) [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 11547.
- [34] ROTZ S J, LEINO D, SZABO S, et al. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD–1–directed therapy [J] . Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12): 26642.
- [35] YANG S, YANG J, HAN X, et al. Effect of JS001, a monoclonal antibody targeting programmed death–1 (PD–1), on responses and disease control in patients with advanced or refractory alveolar soft part sarcoma: results from a phase 1 trial [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 11572.

(收稿日期: 2019–01–07 修回日期: 2019–03–20)