

· 综述与讲座 ·

软组织肉瘤化疗和分子靶向治疗的新进展

200233 上海 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科 韩 坤 综述, 孙元珏¹ 审校

【摘 要】近年来,随着新的化疗药物和分子靶向药物的不断涌现,软组织肉瘤治疗领域中出现了不少新的进展,本文对软组织肉瘤药物治疗中的新进展作一综述。

【关键词】软组织肉瘤; 化学治疗; 分子靶向治疗

中图分类号: R738. 6; R730. 53 文献标识码: A 文章编号: 1009 - 0460(2009) 07 - 0656 - 04

Progression of chemotherapy and molecular targeted treatment in soft tissue sarcoma

HAN Kun, SUN Yuan-jue Department of Medical Oncology, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: SUN Yuan-jue, E-mail: sunyuanjue@yahoo.com.cn

【Abstract】Recent years, accompanied by the application of new chemotherapy drugs and molecular targeted drugs, there are many progress in the treatment of soft tissue sarcoma. This review intends to elaborate the new progress in drug treatment of soft tissue sarcoma.

【Key Words】Soft-tissue sarcomas; Chemotherapy; Molecular targeted treatment

软组织肉瘤 (soft-tissue sarcomas, STS) 是一组起源于骨和软骨以外结缔组织 (包括黏液、纤维、脂肪、平滑肌、滑膜、横纹肌、间皮、血管及淋巴管等) 的恶性肿瘤。起源于神经外胚层的神经组织肿瘤, 具有与软组织肿瘤相似的临床特征, 因此也归类于软组织肿瘤。

1 治疗原则

目前软组织肉瘤强调以手术为主的多学科综合治疗。新辅助或辅助化疗可以作为高危患者如肿瘤分级高 ($G_2 \sim G_3$)、深部肿瘤、肿瘤直径 $>5\text{cm}$ 的治疗方式。低度恶性的软组织肉瘤局部复发通常以手术或联合放疗为主要治疗手段; 而对于远处转移的晚期软组织肉瘤患者, 化疗是标准的治疗方法^[1]。

2 化学治疗

尽管软组织肉瘤有效的局部治疗手段不断丰富, 治疗效果不断提高, 仍有 40% ~ 50% 的患者尤其是那些分级高、体积大、位置深的高危患者会发生局部复发并死于远处转移, 另有 10% 的患者在确诊时就已发生远处转移 (通常为肺转移)。化疗广泛应用于局部晚期、肿瘤远处转移、无手术或放疗指征、拒绝手术或放疗的软组织肉瘤的治疗^[2]。对于组

织肉瘤仅阿霉素 (ADM) 和异环磷酰胺 (IFO) 单药的有效率在 20% 以上^[3]。ADM 单药或联合 IFO 为其常用标准一线化疗方案, 对于上述两种药物治疗失败的患者, 可根据其不同病理类型选择新型化疗药物或靶向治疗药物。氮烯咪胺是治疗平滑肌肉瘤最有效的药物, 有效率 20% 左右^[4]。另有研究表明, 氮烯咪胺对非消化道的平滑肌肉瘤疗效明显。

2.1 脂质体阿霉素 (peylated liposomal doxorubicin, PLD) 一种乙烯基乙二醇包裹的脂质体阿霉素, 心脏毒性小于普通阿霉素, 对无法耐受大剂量化疗的患者可以考虑使用, 适用于对标准剂量阿霉素心脏毒性敏感的患者。Mitsuyasu 等^[5]研究表明, 脂质体阿霉素对血管肉瘤的抗肿瘤作用较强, 其治疗 Kaposi's sarcoma (卡波西肉瘤) 的有效率为 63%, 已成为 AIDS-KS (艾滋病相关的卡波西肉瘤) 一线化疗用药。

2.2 吉西他滨 (Gemcitabine, GEM) Okuno 等^[6]研究显示, 吉西他滨对于进展期软组织肉瘤有效率低, 总的中位生存期为 15 个月。目前, 吉西他滨联合多西他赛治疗平滑肌肉瘤的疗效较为肯定, 一项 I 期临床研究报道其有效率为 53%, 中位疾病进展时间为 5.6 个月, 6 个月无疾病进展生存率 34%, 2 年总生存率为 47%^[7]。

2.3 紫杉醇 (Paclitaxel, PTX) 目前认为, 除阿霉素外, 紫杉醇也可作为治疗血管肉瘤的一线用药, 对其他类型软组织肉

1 通讯作者, E-mail: sunyuanjue@yahoo.com.cn

瘤则不适合。美国纽约斯隆凯特林纪念癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) 研究发现, 紫杉醇治疗血管肉瘤有效率 89%, 而对其他类型软组织肉瘤的有效率仅为 12.5%, 已获准作为 A DS-KS 的二线用药^[8]。

2.4 多西他赛 (Docetaxel, TXT) 同为紫杉类的多西他赛可作为 A DS-KS 患者紫杉醇治疗失败后的选择, 25mg/m²每周 1 次, 连用 8 周, 部分缓解率 42%, 中位疾病进展时间为 26 个月^[9]。A DS-KS 患者蒽环类药物治疗失败后改予多西他赛治疗, 起效快、疗效好^[10]。

2.5 拓扑异构酶 抑制剂

2.5.1 拓扑替康 (Topotecan, TPT) 是拓扑异构酶 抑制剂中治疗转移性软组织肉瘤的代表药物, 目前多用于恶性程度较高的儿童肿瘤, 也可用于晚期或复发后肉瘤的治疗。Bembeck 等^[11]报道, 将 TECC 方案 [拓扑替康 (TPT) 0.75mg/m² d₁ ~ d₅ + 依托泊苷 (VP-16) 100mg/m² d₁ ~ d₅ + 卡铂 (CBP) 100mg/m² d₁ ~ d₅ + 环磷酰胺 (CTX) 200mg/m² d₁ ~ d₅] 用于 9 例传统化疗效果不佳的软组织肉瘤, 结果在最后 1 次化疗后的 8 周, 9 例患者均部分缓解, 7 例维持至 6 个月, 证明标准方案化疗难以控制的高危软组织肉瘤患者用 TECC 方案治疗是可行的。

2.5.2 伊立替康 (Irinotecan, CPT-11) 是另一个常用的拓扑异构酶 抑制剂, 意大利软组织肉瘤委员会进行的一项期研究报道, 将伊立替康 20mg/m² d₁ ~ d₅, 每周 1 次, 连用 2 周, 以 4 周为 1 周期, 至少 2 个周期, 治疗 32 例复治的软组织肉瘤, 其中 13 例原始神经外胚层肿瘤、12 例横纹肌肉瘤、5 例其它软组织肉瘤患者可评价疗效, 总有效率 23% (2 例完全缓解, 5 例部分缓解), 其中原始神经外胚层肿瘤有效率 38%、横纹肌肉瘤 16%, 显示这一方案对复治的软组织肉瘤尤其是原始神经外胚层肿瘤有效^[12]。

2.6 替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 在 3 个 期研究中, 替莫唑胺治疗软组织肉瘤的有效率约 10%, 对平滑肌肉瘤有较高活性。西班牙肉瘤研究组报道, 用替莫唑胺治疗 25 例复治的妇科平滑肌肉瘤, 2 例完全缓解、6 例部分缓解、1 例稳定, 总有效率 32%, 中位总生存期 15.4 个月^[13]。

2.7 培美曲塞 (Pemetrexed) 是一种多靶点抗叶酸药物, 蒽环类药物治疗失败后的又一选择。蒽环类药物治疗失败的成人软组织肉瘤 37 例, 可评价疗效 24 例, 1 例部分缓解, 4 例轻微缓解, 疾病控制率 46%^[14]。

2.8 Ecteinascidin-743 (ET-743, NSC 648766, Yondelis) ET-743 是一种从加勒比海和地中海的海鞘生物碱中提取的红色抗肿瘤药物, 其抗癌活性比目前临床常用抗癌药物高出 1~3 个数量级。对多种恶性肿瘤均有抗肿瘤活性。2001 年和 2004 年, 欧盟 EMEA 和美国 FDA 分别批准 ET-743 作为治疗软组织肉瘤的孤稀药。一项研究评价了 ET-743 一线治疗 35 例晚期软组织肉瘤的疗效, ET-743 1.5mg/m² d₁ (24h 持续静脉输入), 21 天为 1 周期, 总有效率 17.1%, 1 年无疾病进展期和总生存率分别是 21% 和 72%^[15]。EORTC 骨与软组

织肉瘤协作组报道了一项 期研究结果, 将 ET-743 二线或三线治疗 104 例进展的晚期软组织肉瘤, 8 例部分缓解, 总有效率 8%, 但有 26 例患者稳定时间持续 6 个月以上中位疾病进展时间为 105 天, 6 个月无疾病进展生存率为 29%, 这个研究中稳定持续时间较长的病例与部分缓解的病例临床获益相似, 提示部分缓解率与稳定率之和可作为预后参数之一^[16]。另一项 Garcia-Carbonero 等开展的 期临床研究认为 ET-743 对不可切除的软组织肉瘤的有效率可达 20%。ET-743 对平滑肌肉瘤和脂肪肉瘤活性较高, 3 周方案较每周方案能减少 27% 的疾病进展风险^[17]。

3 分子靶向治疗

3.1 甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate, STI-571, 格列卫)

该药是恶性肿瘤分子靶向治疗最早也是最成功的范例。2001 年 5 月和 2002 年 2 月美国 FDA 分别批准伊马替尼治疗 Bcr-Abl 基因错位的慢性粒细胞白血病 (CML) 和胃肠道间质瘤 (GIST)。隆突性皮肤纤维肉瘤可发生血小板源性生长因子受体 (PDGFR) 基因重排, 其中 95% 的患者可出现第 17 和 22 染色体的易位 t(17; 22), 在隆突性皮肤纤维肉瘤的新辅助治疗中伊马替尼有潜在的活性^[18], 因此美国 FDA 批准伊马替尼治疗隆突性皮肤纤维肉瘤。2004 年 ASCO 会议上肉瘤协作研究联盟 (Sarcoma Alliance for Research thru Collaboration, SARC) Chugh 等^[19]报道, 用伊马替尼治疗 181 例成骨肉瘤和 9 种软组织肉瘤, 其中 161 例可评价疗效, 经随访 4 个月无疾病进展生存率结果如下: 成骨肉瘤 18% (3/17), 血管肉瘤 10% (1/10), 尤文肉瘤 0 (0/13), 纤维肉瘤 29% (2/7), 脂肪肉瘤 32% (9/28), 平滑肌肉瘤 20% (6/30), 恶性纤维组织细胞瘤 7% (1/15), 外周神经鞘膜瘤 20% (1/5), 横纹肌肉瘤 0 (0/2), 滑膜肉瘤 20% (4/20), 在平滑肌肉瘤病例中, 有 1 例完全缓解达 11 个月, 有 4 例无疾病进展生存期超过 1 年。

3.2 AP-23573 是由 Ariad 制药公司开发的一种新型 mTOR (mammalian target of rapamycin, 一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶) 抑制剂。AP-23573 是一种小分子药物, 可通过抑制 mTOR, 抑制肿瘤生长, 缩小肿瘤, 同时也抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。Chawla 等在 2005~2007 年 ASCO 会议上连续报道了该药在骨与软组织肉瘤治疗中的作用。2007 年 ASCO 会议上报道, AP-23573 12.5 mg 静推 d₁ ~ d₅, 每 2 周为 1 周期, 治疗了 212 例骨与软组织肉瘤患者, 总临床获益率 29%, 中位总生存期 40.1 周, 临床获益者中位生存期 67.6 周^[20]。2007 年 4 月 20 日 AP-23573 已被美国 FDA 指定为治疗骨及软组织肉瘤的快通道产品。

3.3 贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin) 是世界上第一个批准上市的针对血管内皮生长因子 (VEGF) 的单克隆抗体, 能结合并中和 VEGF 的活性, 阻断其活化而产生抗肿瘤作用。D'Adamo 等^[21]报道, 17 例转移性软组织肉瘤患者用阿霉素 75mg/m² 治疗失败后再用贝伐单抗 15mg/kg, 每 3 周 1 次, 2

例 (12%) 获部分缓解, 11 例 (65%) 稳定。

3.4 甲苯磺酸索拉非尼 (Sorafenib, 多吉美) 2008 年 ASCO 会议上, Maki 等^[22]报道其在软组织治疗中的作用, 其中血管肉瘤 37 例, CR 1 例, PR 4 例, RR 14%; 血管内皮瘤 3 例, 无有效病例; 平滑肌肉瘤 37 例, PR 2 例, RR 6%。

3.5 苹果酸舒尼替尼 (Sunitinib, Sutent) 是一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂。2006 年 1 月, 美国 FDA 批准其作为晚期肾透明细胞癌的一线药物和胃肠道间质瘤 (GIST) 伊马替尼治疗失败后的二线药物。2008 年 ASCO 会议上, ProC 等报道其治疗 2 例广泛转移的小泡状肉瘤患者, 近期疗效均达部分缓解。Vigil 等^[23]报道舒尼替尼在转移性和无法手术切除的非 GIST 的软组织肉瘤治疗中的作用, 舒尼替尼 50mg/d, 连服 4 周、休息 2 周, 6 周为 1 周期, 治疗平滑肌肉瘤 12 例、脂肪肉瘤 12 例、恶性纤维组织细胞瘤 11 例、纤维肉瘤 1 例, 其中部分缓解 1 例、稳定 29 例, 总有效率 83.3%, 其在软组织肉瘤中的治疗作用值得进一步期待。

3.6 CP-751871 是针对胰岛素样生长因子受体 1 (IGF-1) 的完全人源化单抗药物。2008 年 ASCO 会议上报道用 CP-751871 治疗 22 例肉瘤患者, 其中尤文肉瘤 9 例、滑膜肉瘤 5 例、结缔组织小圆细胞肿瘤 3 例、横纹肌肉瘤 2 例、纤维肉瘤 2 例、软骨肉瘤 1 例, 可评价疗效 19 例, 其中部分缓解 1 例、稳定 6 例^[24]。

4 展 望

软组织肉瘤化疗和靶向治疗领域发展空间广阔, 目前可供我们选择的药物依然十分有限, 未来需要更多新药、新方案的开发和应用。相信随着新的细胞毒药物和分子靶向药物的不断涌现、化疗与其他治疗手段的联合以及逆转肿瘤细胞耐药机制研究等方面的进展, 软组织肉瘤的内科治疗及综合治疗水平一定会有新的提高。

参考文献

- [1] Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2008, 19 (Suppl 2): 89 - 93.
- [2] Pervaiz N, Colterjohn N, Farokhyar F, et al A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma [J]. Cancer, 2008, 113 (3): 573 - 581.
- [3] Dennis P, Martin M. The role of chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcomas [M] // Martin M, Paul H. Musculoskeletal cancer surgery. Boston: Sugarbaker Kluwer Academic Publishers, 2001: 47 - 56.
- [4] Spira AI, Ettinger DS. The use of chemotherapy in soft-tissue sarcoma [J]. Oncologist, 2002, 7 (4): 348 - 359.
- [5] Mitsuyasu RT. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Current treatment, future trends [J]. Oncology, 2000, 14 (6): 867 - 878.
- [6] Okuno S, Ryan LM, et al Phase trial of gemcitabine in patients with advanced sarcomas (E1797) [J]. Cancer, 2003, 15, 97 (8): 1969 - 1973.
- [7] Hensley ML, Anderson S, Soslow R, et al Activity of gemcitabine plus docetaxel in leiomyosarcoma (LMS) and other histologies: report of an expanded phase trial [C]. Symposium of ASCO, 2004: a9010.
- [8] Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's sarcoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2005, 5 (2): 215 - 219.
- [9] Lin ST, Tupule A, Espina BM, et al Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma [J]. Cancer, 2005, 103 (2): 417 - 421.
- [10] Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study [J]. Br J Dermatol, 2005, 152 (5): 1026 - 1029.
- [11] Bembeck B, Bahci S, Meisel R, et al Serial intense chemotherapy combining topotecan, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide (TECC) followed by autologous hematopoietic stem cell support in patients with high risk soft tissue sarcoma [J]. Klin Padiatr, 2007, 219 (6): 318 - 322.
- [12] Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al Phase study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma [J]. Cancer, 2006, 106 (3): 703 - 707.
- [13] Garcia Del MX, Fra J, Martinez TJ, et al Temozolomide in the treatment of gynecological leiomyosarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study [C]. Symposium of ASCO, 2005: a9030.
- [14] Hartmann JT. A non-comparative phase study of pemetrexed in patients with pretreated soft tissue sarcoma [J]. J Clin Oncol, 2008: a10575.
- [15] Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al Ectemascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase and pharmacokinetic study [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (24): 5484 - 5492.
- [16] Le Cesne A, Bley JY, Judson I, et al Phase study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 576 - 584.
- [17] Samuels BL, et al Randomized phase 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 [C]. Symposium of ASCO, 2004: a9000.
- [18] Macapinlac M, Elrafei T, Cunningham I, et al Dermatofibrosarcoma protuberans: neoadjuvant therapy with imatinib mesylate and use of plasma PDGF- levels to monitor clinical response [C]. Symposium of ASCO, 2004: a9049.
- [19] Chugh R, Thomas D, Wathen K, et al Imatinib mesylate in soft tissue and bone sarcomas: interim results of a Sarcoma Alliance for Research thru Collaboration (SARC) phase trial [C].

- Symposium of ASCO, 2004: a9001.
- [20] Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, et al Survival results with AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas: Update of phase trial [C]. Symposium of ASCO, 2007: a10076.
- [21] D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al Phase study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft tissue sarcomas[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 7135 - 7142.
- [22] Maki RG Updated results of a phase study of oral multi-kinase inhibitor sorafenib in sarcomas [C]. Symposium of ASCO, 2008: a10531.
- [23] Vigil CE, Chiappori AA. Phase study of sunitinib malate (SM) in subjects with metastatic and/or surgically unresectable non-GIST soft tissue sarcomas [C]. Symposium of ASCO, 2008: a10535.
- [24] Omos D, Okuno S Safety, pharmacokinetics and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody CP-751, 871 in sarcoma patients [C]. Symposium of ASCO, 2008: a10501.
- 收稿日期: 2009 - 01 - 13; 修回日期: 2009 - 03 - 20

欢迎订阅《临床肿瘤学杂志》

《临床肿瘤学杂志》是由国家新闻出版总署和解放军总政治部批准创办的肿瘤专业学术期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊和 CSCO 团体会员期刊,已被“万方数据 数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)”、“中国期刊全文数据库(CJFD)”、“中文科技期刊数据库”、“中文生物医学期刊文献/会议论文数据库”等多家数据库收录,还被国际著名的检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)及波兰《哥白尼索引》(Index Copernicus, IC)收录。本刊以“突出临床,兼顾基础,中西并蓄”为办刊特色,主要刊登肿瘤临床研究领域的最新研究成果和经验,国内外的最新研究动态与进展,以及与临床密切相关的基础研究等内容。主要栏目有:专家论坛、论著、临床应用、综述与讲座、指南解读、短篇报道、简讯等。读者对象为广大的肿瘤工作者和相关的医药卫生人员。本刊不仅是广大读者获取新信息的窗口,也是广大作者施展才华的舞台。自 2009 年 5 月 1 日起本刊已正式启用网站在线投稿系统,广大读者和作者均可以自由浏览本刊网站,并可免费下载本刊最新各期各个栏目的部分文献全文,登录网址: www.lczlx.com,我们期待您的积极参与。

本刊为月刊,大 16 开本,96 页,激光照排,随文插放彩图,印刷装帧精美,国内外公开发行。标准刊号: ISSN 1009-0460, CN 32-1577/R, 邮发代号: 28-267 (国内), BM8600 (国外)。每期定价 10 元 (包括邮寄费), 全年 120 元。全国各地邮局均可订阅,漏订者直接汇款至南京市杨公井 34 标 34 号《临床肿瘤学杂志》编辑部补订。邮编: 210002, 电话: 025 - 84400143、80864363, 传真: 025 - 84400143, E-mail: LCZLX@csc.org.cn。

《临床肿瘤学杂志》编辑部

二〇〇九年七月五日