

软组织肉瘤靶向治疗药物的研究进展

崔 抗, 赵瑞华, 冯 涵

作者单位: 450052 河南, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科

作者简介: 崔 抗(1988 -), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 软组织肉瘤的综合治疗。E-mail: doctorcui@163.com

通讯作者: 赵瑞华(1983 -), 女, 肿瘤学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 乳腺癌、肺癌及食管癌的基础与临床研究。
E-mail: zrh_ly@163.com



赵瑞华, 肿瘤学博士, 副主任医师, 硕士生导师, 2008年毕业于郑州大学医学院临床医学七年制, 2011年毕业于中山大学孙逸仙医院肿瘤学专业, 曾于上海市胸科医院进修学习。在食管癌、肺癌、胃癌、结直肠癌和乳腺癌等恶性肿瘤诊断和治疗方面积累了扎实的理论基础和丰富的临床经验, 尤其擅长晚期乳腺癌、肺癌及消化道肿瘤的综合诊治。主要研究领域: 乳腺癌、肺癌及食管癌的基础与临床研究。发表中文核心及“中华系列杂志”论文5篇, SCI 7篇, 曾参与多项国家自然科学基金项目。现为河南省抗癌协会神经内分泌肿瘤专业青年委员会副主任委员, 中国医学教育学会免疫治疗委员会委员, 河南省抗癌协会肿瘤精准医学专业

委员会青年委员, 河南省老年学会肿瘤专业委员会青年专家委员会委员和河南省抗癌协会肿瘤化疗专业委员会青年委员。

[摘要] 软组织肉瘤组织学分型多, 发病率低, 但危害大。目前软组织肉瘤最常用的治疗方法是手术切除、放疗及化疗。很多软组织肉瘤患者确诊时已经是晚期, 丧失了手术条件却又难以耐受化疗, 严重降低了患者的生存质量。随着分子生物学的发展和靶向药物的出现, 靶向药物在个体化治疗的疗效和安全性方面有显著的优势, 其可延长患者的无进展生存期并提高患者的生命质量, 为晚期不能耐受手术和化疗的软组织肉瘤患者提供了更多的治疗选择。目前软组织肉瘤常用的靶向药物有两类, 一类是小分子化合物, 包括安罗替尼、阿帕替尼和帕唑帕尼等; 另一类是单克隆抗体, 如贝伐珠单抗和PD-1抗体等。该文对靶向药物在软组织肉瘤中的治疗研究进展作一综述。

[关键词] 软组织肉瘤; 靶向治疗; 程序性死亡受体-1

[中图分类号] R 738.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0366-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.04

Advances in targeted therapeutic drugs of soft tissue sarcoma CUI Kang, ZHAO Rui-hua, FENG Han. Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China

[Abstract] Soft tissue sarcomas have more histological types and lower incidence but cause great harm. At present, the most common treatments of soft tissue sarcomas are surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. Many patients with soft tissue sarcomas are not diagnosed until it is too late, losing the surgical conditions and not being able to tolerate chemotherapy well, which seriously reduces the quality of life of the patients. With the development of molecular biology and the emergence of targeted drugs, the targeted drugs have significant advantages in the efficacy and safety of individualized treatments, which can significantly extend the progression-free survival of the patients and improve the quality of life. And they provide more treatment options for the patients with advanced soft tissue sarcomas who cannot tolerate surgery and chemotherapy. Currently, there are two types of commonly used targeted drugs for soft tissue sarcomas. One is a small molecule compound, including anrotinib, apatinib and pazopanil and the other is called monoclonal antibodies, such as bevacizumab and PD-1 antibodies. In this paper, we review the research progress of targeted drugs for soft tissue sarcomas.

[Key words] Soft tissue sarcomas; Targeted therapy; Programmed cell death-1

软组织肉瘤是起源于间叶组织的异质性实体瘤。世界卫生组织(WHO)将软组织肉瘤分为50多种亚型,常见的亚型有恶性纤维组织细胞瘤、胃肠间质瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤和恶性外周神经鞘瘤等^[1],其中横纹肌肉瘤是儿童最常见的软组织肉瘤。软组织肉瘤约占成人恶性肿瘤的1%,占儿童恶性肿瘤的15%^[2]。软组织肉瘤发病率低但危害性极大,转移和复发的可能性很高,软组织肉瘤通常转移到肺,腹腔软组织肉瘤通常转移到肝脏或腹膜。很大一部分软组织肉瘤患者明确诊断时已经是晚期,晚期软组织肉瘤化疗的有效率为25%~30%,5年生存率低于10%^[3]。目前软组织肉瘤的主要治疗方法是手术、放疗及化疗。对于早期发现的可接受切除手术的软组织肉瘤患者,根治性手术切除癌灶联合化疗或放疗可以帮助患者获得较高的5年生存率。而对于已经丧失手术机会的晚期软组织肉瘤患者,化疗是主要延长患者生命的手段,除胃肠间质瘤外,晚期软组织肉瘤的一线化疗方案为异环磷酰胺联合阿霉素^[4]。化疗主要是通过抑制细胞分裂发挥抗肿瘤作用,其细胞毒性反应是全身性的,很多患者不能耐受,如阿霉素的累积剂量增加了心肌病和其他相关疾病的患病风险,严重影响患者的生存质量^[5]。精准医疗是未来医学的趋势,我们可以根据相关免疫组化的检测结果,选择合适的靶点,如血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)、干细胞因子受体 c-kit 等,以直接或间接地阻断肿瘤相关的信号通路,进而抑制肿瘤细胞的增殖。在多项研究中发现,靶向药物在治疗软组织肉瘤的疗效和安全性方面都有着突出的优势^[6-8],尤其是在不能进行手术切除癌灶的晚期软组织肉瘤患者身上体现的更加明显,可以显著提高患者的无进展生存期,同时提高患者的生存质量。靶向药物不仅可以用于转移或复发的晚期软组织肉瘤患者,还可用于术前和术后的辅助治疗,可单药治疗也可联合常规化疗。软组织肉瘤是一种血供丰富的肿瘤^[9],肿瘤血管生成是肿瘤发生和转移的重要环节^[10],因此抗血管生成的靶向药物是治疗软组织肉瘤的重要方法。血管内皮生长因子所介导的肿瘤血管生成起主要作用,是目前肿瘤抗血管生成的主要靶点。抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)已被证明可延长晚期软组织肉瘤患者的无进展生存期。目前软组织肉瘤常用的靶向药物有两类,一类是小分子化

合物,包括安罗替尼、阿帕替尼、帕唑帕尼等;另一类是单克隆抗体,如贝伐珠单抗、程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)抗体等。本文对治疗软组织肉瘤的靶向药物的研究进展作一综述。

1 小分子化合物

1.1 伊马替尼 伊马替尼是靶向异常蛋白酪氨酸激酶 Bcr-ABL、干细胞因子受体 c-kit 和 PDGFR 的口服 TKIs^[11],抑制肿瘤的血管生成和细胞增殖。伊马替尼在胃肠间质瘤的治疗中获得了可观的疾病控制率,已经被批准为不可切除的或转移性的晚期胃肠间质瘤的一线治疗药物。c-kit 基因检测阳性是目前临床上确定应用伊马替尼治疗胃肠间质瘤的标准。伊马替尼与16号染色体和22号染色体易位的隆突性皮肤纤维肉瘤关系密切,关于甲磺酸伊马替尼治疗晚期隆突性皮肤纤维肉瘤的2项II期临床试验的汇总分析提示^[6],伊马替尼对16号染色体和22号染色体易位的转移性或晚期隆突性皮肤纤维肉瘤的客观有效率接近50%,提示甲磺酸伊马替尼对于转移性或晚期隆突性皮肤纤维肉瘤的治疗效果是可观的。美国FDA已批准伊马替尼用于治疗不可切除的、转移性或晚期隆突性皮肤纤维肉瘤^[12]。目前还有几项关于伊马替尼治疗软组织肉瘤其他组织学亚型的临床试验正在进行或整理结果中,如NCT00031915、NCT00062205,希望这些研究结果能为我们带来新的治疗依据。

1.2 舒尼替尼 舒尼替尼是一种多靶点的口服 TKIs,其靶向 VEGFR、PDGFR- α 、PDGFR- β 、干细胞因子受体 c-kit 和胎肝激酶(Fms-like tyrosine kinase, FLT3),同时抑制多条信号通路,从而抑制肿瘤血管生成和细胞的增殖。与伊马替尼一样,舒尼替尼靶向 c-kit 发挥作用,但两者的化学活性和亲和力有所不同。对伊马替尼产生耐药性的胃肠间质瘤患者,舒尼替尼是其新的选择。2006年美国FDA批准舒尼替尼用作伊马替尼治疗失败的转移性或晚期胃肠间质瘤的治疗^[13]。一项回顾性研究纳入了14例不可切除或转移性肺泡软部肉瘤患者^[14],探讨了舒尼替尼的疗效及安全性,结果显示部分缓解(partial remission, PR)4例,病情稳定(stable disease, SD)10例,中位无进展生存时间为41个月,1年和4年的总生存率分别为90%和60%,不良反应大多数为1级或2级。可以看出,舒尼替尼对于局部不可切除或转移性肺泡软部肉瘤具有较好的疗效。

1.3 帕唑帕尼 帕唑帕尼是一种多靶点 TKIs,2012年被美国FDA批准用于进展性、不可切除的

或转移性非脂肪细胞性软组织肉瘤的治疗。帕唑帕尼可阻断多个靶点,包括 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR- α 、PDGFR- β 以及人干细胞因子受体 c-kit。帕唑帕尼可显著延长晚期非脂肪性软组织肉瘤的无进展生存期,已被批准为晚期非脂肪性软组织肉瘤的二线治疗方案,但相关文献显示其反应率较低且有毒性反应^[15]。一项帕唑帕尼治疗转移性软组织肉瘤的随机、双盲、对照 III 期试验^[7] 纳入了 369 例患者,帕唑帕尼组与安慰剂组的中位无进展生存时间分别为 4.6 个月和 1.6 个月 ($P < 0.0001$),帕唑帕尼显著延长了患者的无进展生存期,常见的 3 级或 4 级副反应为疲劳 (13%)、高血压 (7%)、厌食症 (6%) 和腹泻 (5%);帕唑帕尼组与安慰剂组总生存时间分别为 12.5 个月和 10.7 个月,差异无统计学意义 ($P = 0.25$)。一项回顾性研究^[16] 纳入了 43 例转移性软组织肉瘤,研究帕唑帕尼单药治疗软组织肉瘤的活性。该研究所包括的组织学亚型包括平滑肌肉瘤、血管肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、未分化多形性肉瘤、周围神经鞘瘤和滑膜肉瘤,经治疗后疾病的控制率为 61%,总有效率为 17.1%,中位无进展生存时间为 5 个月,中位总生存时间为 8.2 个月,脂肪肉瘤和横纹肌肉瘤的无进展生存时间(分别为 1.3 个月和 0.9 个月)比平滑肌肉瘤、周围神经鞘瘤、恶性纤维组织细胞瘤/未分化多形性肉瘤和滑膜肉瘤的无进展生存时间(分别为 5.6 个月、6.5 个月、7.1 个月和 7.7 个月)短。一项随机、双盲 III 期临床试验^[17] 纳入了 369 例转移性软组织肉瘤患者,研究结果显示,虽然帕唑帕尼组与安慰剂组比较,出现的腹泻、食欲不振、恶心呕吐和疲劳的评分更差,但在患者的生活质量方面,在任何时间点上都没有显示出显著的差异,说明了帕唑帕尼并不会显著降低患者的生存质量。另一项随机、对照、开放性 II 期临床试验 (NCT01861951) 纳入了 120 例 60 岁以上的转移性或晚期软组织肉瘤患者,研究目的为探讨帕唑帕尼联合阿霉素的疗效,此试验正在进行之中,若帕唑帕尼可以降低阿霉素的相关毒性,那么对于那些不符合以阿霉素为基础的治疗方案的患者,此治疗方案将会给他们提供新的治疗选择。由此可以看出,帕唑帕尼治疗软组织肉瘤是有效且安全的,但在应用时也需要考虑肿瘤组织学亚型的差异。

1.4 阿帕替尼 阿帕替尼是一种口服的小分子 TKIs,是 VEGFR-2 的特异性拮抗剂^[18],通过竞争细胞内 VEGFR-2 的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合位点,阻断下游信号通路,抑制血管生成。

阿帕替尼还可抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化,使细胞生长被阻断在 G₂ 和 M 期,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[19,20]。阿帕替尼在 2014 年被批准用于晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌的三线及三线以上治疗^[21]。目前已经有研究证明阿帕替尼治疗软组织肉瘤是有一定效果的^[22]。以下病例报告也显示了阿帕替尼治疗不同亚型软组织肉瘤的反应:在一项病例报告^[23] 中,1 例转移性纤维组织细胞瘤患者接受了阿帕替尼治疗,并获得了 PR,治疗 6 个月后肿瘤没有进展。1 例已经进展的晚期胰腺脂肪肉瘤患者^[24] 接受异环磷酰胺联合阿霉素治疗效果不佳后,开始规律口服阿帕替尼,治疗 6 个月后腹腔肿瘤明显减小,10 个月后病情进展,更换治疗方案为阿帕替尼联合紫杉醇和卡铂,4 个周期后显示为 PR,治疗期间未出现严重不良反应。该患者的免疫组化结果为 VEGF(+)、VEGFR(+)、EGFR(+)、CD34(+),VEGFR-2 蛋白在肿瘤细胞中过表达,这是阿帕替尼成功治疗晚期胰腺脂肪肉瘤的首次报道。1 例头皮血管肉瘤伴肺转移的老年患者^[25],不能耐受化疗,在阿帕替尼治疗 1 个月后肺部转移灶明显缩小,原发灶也消失,评估疗效为 PR,无进展生存时间为 12 个月,除轻微的手足综合征外没有明显的不良反应。一项阿帕替尼联合 AIM (阿奇霉素, adriamycin, A; 异环磷酰胺, ifosfomide, I; 美司钠, mesna, M) 方案治疗晚期软组织肉瘤的临床研究^[26] 纳入了 42 例软组织肉瘤患者,组织学亚型包括恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤和纤维肉瘤,阿帕替尼联合 AIM 治疗的观察组与仅用 AIM 进行治疗的对照组进行比较,联合用药组的疾病控制率高 (85.7% vs 42.8%, $P = 0.004$),疾病进展率低 (14.2% vs 57.1%, $P = 0.004$),不良反应多为 1 级和 2 级,可以看出阿帕替尼联合 AIM 方案的治疗效果优于单纯的 AIM 方案,且在不良反应发生率方面差异无统计学意义。可以看到,阿帕替尼作为一种抗血管生成药物,对于治疗晚期软组织肉瘤是有效的,可以显著延长患者的生存时间。同样,我们使用阿帕替尼治疗时应重视软组织肉瘤的组织学亚型。目前还有几个正在进行的阿帕替尼治疗软组织肉瘤的研究,如北京大学进行的阿帕替尼用于晚期软组织肉瘤患者的 II 期多中心试验 (NCT03104335),我们期待他们的研究结果能为临床使用阿帕替尼治疗软组织肉瘤带来依据。

1.5 安罗替尼 安罗替尼是一种口服的小分子 TKIs,

其可阻断 VEGFR、纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 和 PDGFR, 对血管生成具有较强的抑制作用, 同时其能够阻断干细胞因子受体 c-kit 以抑制肿瘤细胞的增殖^[27,28]。安罗替尼治疗晚期软组织肉瘤的 II a 期临床研究^[8] 纳入了 166 例复发的晚期软组织肉瘤患者, 研究对象的 12 周疾病无进展率为 68.42%, 客观缓解率为 12.65%, 中位无进展生存时间为 5.63 个月, 中位总生存时间为 12.33 个月。该研究结果显示安罗替尼对腺泡软组织肉瘤的治疗效果显著, 疾病控制率为 100%。安罗替尼治疗晚期软组织肉瘤的 II B 期临床研究 (ALTER0203 研究) 纳入了 233 例复发的晚期软组织肉瘤患者, 组织学亚型包括滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、未分化多形性肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、透明细胞肉瘤和上皮样肉瘤。II b 期临床研究纳入了 233 例复发的晚期软组织肉瘤患者, 与安慰剂组对比, 安罗替尼组能显著延长无进展生存期 (6.27 个月 vs 1.47 个月, $P < 0.0001$), 达 4.8 个月; 患者的客观缓解率 (10.13% vs 1.33%, $P = 0.0145$) 和疾病控制率 (55.7% vs 22.67%, $P < 0.0001$) 也得到显著提高, 但总生存期的数据尚未公布。安罗替尼安全性良好, 不良事件以 I、II 级为主, 主要是高血压、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 升高、甘油三酯升高、腹泻、手足皮肤反应和蛋白尿, III 级及以上不良反应发生率低于 5%。因此可从安罗替尼的 II a 期和 II b 期临床研究得出结论, 安罗替尼对多种软组织肉瘤亚型有显著的治疗效果, 如滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、纤维肉瘤和脂肪肉瘤等, 其中腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤可以将安罗替尼作为一线治疗药物; 同时安罗替尼的不良事件发生率较低, 患者耐受情况良好, 可提高患者的生存质量; 但需要注意的是在应用安罗替尼治疗时应考虑患者软组织肉瘤的亚型分类。

2 单克隆抗体

2.1 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种结合血管内皮生长因子- α (vascular endothelial growth factor- α , VEGF- α) 的人源化单克隆抗体, 通过阻断血管内皮生长因子与其受体的结合, 抑制肿瘤血管的生成, 从而达到抑制肿瘤生长的目的。血管肉瘤患者对贝伐珠单抗单药治疗的反应率为 9%^[29]。一项开放性、多中心、随机 II 期临床研究纳入了 154 例患有转移性软组织肉瘤的儿童和青少年患者^[30], 评估了应用贝伐珠单抗联合化疗 (环磷酰胺 + 长春瑞滨) 对比单独化疗的疗效; 研究结果显示, 单独化疗组中位无

不良事件生存时间为 14.9 个月, 贝伐珠单抗联合化疗组中位无不良事件生存时间为 20.6 个月, 单纯化疗组客观反应率为 36%, 贝伐珠单抗联合化疗组客观反应率为 54%, 两组之间的不良反应发生率比较差异无统计学意义。一项开放性、非随机对照的 II 期临床试验纳入了 34 例转移或复发的软组织肉瘤患者, 组织学亚型为未分化多形性肉瘤、多形性脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、多形性横纹肌肉瘤和血管肉瘤^[31], 研究对比分析了贝伐珠单抗联合化疗 (吉西他滨联合多西紫杉醇) 与安慰剂联合化疗在治疗软组织肉瘤的疗效, 结果显示贝伐珠单抗联合化疗组治疗 3 个月时 24 例无进展, 6 个月时 15 例无进展, 6 个月无进展生存率为 65%, 没有达到研究终点, 但 3 个月无进展生存率为 76%, 效果比较理想, 不良反应没有显著差异。这些研究都说明了贝伐珠单抗联合化疗方案比单纯化疗方案具有更好的治疗效果, 且没有严重的不良反应发生。

2.2 PD-1 抗体 PD-1 抗体是一种人源化单克隆抗体。近年来, 我们发现肿瘤细胞可上调细胞表面的细胞程序性死亡受体配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1), 其与 T 细胞表面的细胞 PD-1 结合会引发免疫检查点反应, 从而实现免疫逃避^[32]。PD-1 抗体通过阻断该通路, 重新激活了人体的免疫系统, 被证实对多种肿瘤有显著而持久的抗肿瘤反应^[33]。目前, PD-1 抗体已经用于肺癌和恶性黑色素瘤的治疗^[34], 且不良反应发生率^[35]。而对于软组织肉瘤, 也有研究显示 PD-1 抗体对多形性未分化肉瘤、脂肪肉瘤有着较好的疗效, 但对平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤或尤文肉瘤的疗效较差^[36]。关于 PD-1 抗体治疗软组织肉瘤的临床研究正在进行中, 如 NCT02301039。

3 结语

精准医疗是未来医学的趋势, 随着分子生物学与靶向药物的发展, 我们可以根据相关免疫组化的检测结果来查证肿瘤的相关信号通路, 以选择相应有效的靶向药物来抑制肿瘤细胞的增殖。靶向治疗药物可以显著提高软组织肉瘤患者的无进展生存时间, 提高患者的生存质量, 这在丧失手术机会的晚期患者身上体现的更加明显。靶向药物可以单药治疗, 也可联合常规化疗使用, 还可用于术前和术后的辅助治疗。我们需要注意的是, 在应用靶向药物治疗软组织肉瘤时, 应注意根据软组织肿瘤亚型选择合适的靶向药物。目前常用的治疗软组织肉瘤的靶向药物大部分都是靶向肿瘤血管生成的几个信号通路, 我们需要更多的试验来发现更多有效的治疗靶

点,以开发出更多的靶向药物。对于已有的靶向药物,我们需要多中心、随机的临床研究来验证其在不同亚型的软组织肉瘤的疗效和安全性,及其与其他治疗方法联用的疗效和安全性,为临床应用靶向药物提供更多的依据。

参考文献

- Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(7): 1269-1275.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 536-563.
- Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy[J]. *Eur J cancer*, 2003, 39(1): 64-69.
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 415-423.
- Kumar S, Marfatia R, Tannenbaum S, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy[J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(3): 424-427.
- Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1772-1779.
- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- 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.
- Li F, Liao Z, Zhao J, et al. Efficacy and safety of Apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64471-64480.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- Lu Y, Mao F, Li X, et al. Discovery of potent, selective stem cell factor receptor/platelet derived growth factor receptor alpha (c-KIT/PDGFR α) dual inhibitor for the treatment of imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5099-5119.
- 聂立华,孙保勇. 软组织肉瘤靶向治疗药物的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(16): 104-107.
- 王春萌,师英强. Sunitinib 在胃肠间质瘤靶向治疗中的应用[J]. *肿瘤*, 2008, 28(3): 268-271.
- 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 Drugs*, 2016, 34(6): 701-706.
- 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.
- Yoo KH, Kim HS, Lee SJ, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 154.
- Coens C, van der Graaf WT, Blay JY, et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy- a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072) [J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 2933-2941.
- Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 223-229.
- Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(5): 1005-1016.
- Patyna S, Laird AD, Mendel DB, et al. SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and anti-tumor activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(7): 1774-1782.
- 秦叔逵,李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.
- Zhu B, Li J, Xie Q, et al. Efficacy and safety of apatinib monotherapy in advanced bone and soft tissue sarcoma: An observational study[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(3): 198-204.
- Jil G, Hong L, Yang P. Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib: a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 643-647.
- Han T, Luan Y, Xu Y, et al. Successful treatment of advanced pancreatic liposarcoma with apatinib: A case report and literature review[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(9): 635-639.
- Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of angiosarcoma of the scalp with apatinib: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4989-4992.
- 胡美琴,高琨. 阿帕替尼联合 AIM 方案治疗晚期软组织肉瘤的临床疗效[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(4): 62-65.
- Sun Y, Niu W, Du F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105.
- Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1 [J].

- Gene, 2018, 654: 77-86.
- 29 Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multi-center, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas [J]. Annals Oncol, 2013, 24(1): 257-263.
- 30 Chisholm JC, Merks JHM, Casanova M, et al. Open-label, multi-centre, randomised, phase II study of the EpSSG and the ITCC evaluating the addition of bevacizumab to chemotherapy in childhood and adolescent patients with metastatic soft tissue sarcoma (the BERNIE study) [J]. Eur J Cancer, 2017, 83:177-184.
- 31 Dickson MA, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II Trial of Gemcitabine and Docetaxel with Bevacizumab in Soft Tissue Sarcoma [J]. Sarcoma, 2015, 2015: 532478.
- 32 Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [J]. Nat Med, 2002, 8(8): 793-800.
- 33 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- 34 李静,陈建魁,杨武威. 程序性死亡受体-1/配体-1在软组织肉瘤中的研究进展[J]. 军事医学, 2018, 42(2):154-157.
- 35 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2521-2532.
- 36 高天,樊征夫,方志伟. 软组织肉瘤分子靶向治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 7-13.
- [收稿日期 2019-03-05][本文编辑 余军 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志 基金项目论文和博士及硕士研究生毕业论文征稿启事

本刊诚征各级基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行快速发表和有关奖励:

1 凡对基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文开辟“快速通道”,以最快的速度发表。

2 对重点基金项目论文(作者须提供项目合同书复印件)实行以下奖励:

(1)国家级基金项目论著性论文每篇奖励2000元。

(2)省、部级基金项目论著性论文每篇奖励1000元。

3 投稿要求和注意事项

(1)投稿请直接登陆本刊官网 www.zglcxyzz.com 首页,点击“作者在线投稿”栏,按要求填写有关内容和项目后直接进行投稿或通过邮箱 zglcxyzz@163.com 进行投稿。

(2)论文每篇要求在4000字以内(不包括图表和参考文献),并附中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、科室英文名称、英文摘要和关键词。稿件所附照片一律要求使用原始照片。

(3)来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4)来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称、科室名称);作者简介(包括姓名、出生年、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和E-mail)。

(5)来稿须附单位推荐证明(明确注明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”);基金项目论文须同时附项目合同书复印件,以快递形式邮寄至广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。邮政编码:530021。E-mail:zglcxyzz@163.com。电话:0771-2186013。

《中国临床新医学》杂志编辑部