

■技术·思维

血管肉瘤的治疗现状和未来方向(下)

□田志超

血管肉瘤是一种罕见的软组织肉瘤亚型,被认为起源于血管或淋巴管内皮细胞。血管肉瘤占所有肉瘤的比例不到1%。每年,每100万人中只有2~3例新发病例。但是,血管肉瘤侵袭性强,患者总体预后差,中位总体生存期为30~50个月,5年生存率为10%~50%。血管肉瘤的罕见性和遗传异质性使其难以进入大型临床试验,所以建立对这种肉瘤的治疗指南以及开发新的治疗方法一直具有挑战性。

二、紫杉醇

与几乎所有其他肉瘤亚型相比,血管肉瘤对紫杉烷类药物特别敏感。紫杉醇单药治疗被认为是血管肉瘤的有效治疗手段,常用于转移性疾病的一线或二线治疗。在一项二期临床研究中,30例接受紫杉醇每周治疗一次的血管肉瘤患者的整体反应率(ORR)为19%,中位PFS为4个月,OS为8个月。另一项回顾性研究是对32例晚期血管肉瘤患者,每星期或每3周用紫杉醇治疗一次。本研究的ORR为62%,中位PFS为7.6个月。然而,40%的患者曾接受过以多柔比星为基础的治疗方案。在一项较小的回顾性研究中,9名患者仅接受紫杉醇治疗,大多数患者每3周接受紫杉醇治疗,ORR为89%,中位PFS为5个月。在该研究中,9名患者中有4人也在之前接受了多柔比星化疗。

临床前数据显示血管内皮生长因子(VEGF)和受体在血管肉瘤中的过表达,抗VEGF单克隆抗体贝伐单抗在23例血管肉瘤患者的二期试验中产生了温和的反应。23例患者中有2例达到PR,另有11例为SD。考虑到单药紫杉醇的疗效,一项临床研究对50例血管肉瘤患者进行每周紫杉醇或紫杉醇联合贝伐单抗治疗。令人惊讶的

四、普萘洛尔

临床前数据显示,许多恶性血管肿瘤(包括血管肉瘤)表达高水平的肾上腺素能受体。以这些受体为靶点的药物如心得安,可抑制小鼠血管肉瘤细胞的生长。在文献中,有几个病例报告和接受试点研究的7名患者,其中普萘洛尔联合化疗取得了令人印象深刻的结果。在两个病例报告中,其中一个头颈部血管肉瘤患者接受了环磷酸胺化疗辅助普萘洛尔治疗,治

是,单药紫杉醇组的ORR达45.8%,而联合用药组的ORR却降低到28.0%。两组的PFS相似(6.6个月),而紫杉醇组的OS(19.5个月)较联合组(15.9个月)更长。在接受贝伐单抗治疗的患者中,有10人个3级或4级不良事件的毒性要高得多。笔者推测,至少在一定程度上,这一差异可能是由于前一项试验中有较多的放射相关性血管肉瘤患者所致,这表明与新生血管肉瘤相比,放射相关性血管肉瘤可能对化疗更敏感。

吉西他滨联合多西紫杉醇是大多数肉瘤亚型的二线化疗方案。许多肉瘤研究证实,吉西他滨联合多西他赛的PFS和OS优于单纯吉西他滨。然而,另一项关于转移性或复发性平滑肌肉瘤的随机二期试验显示,吉西他滨/多西紫杉醇联合治疗,与单药吉西他滨治疗效果相似。在血管肉瘤中,对25例单药吉西他滨治疗的患者的回顾性研究显示,ORR为64%,中位PFS为7个月,OS为17个月。在吉西他滨/多西紫杉醇联合贝伐单抗的二期单臂开放标签试验中,纳入试验的5例血管肉瘤患者中,有3例患者反应较好。考虑到在研究中观察到的在紫杉醇中添加贝伐单抗的危害,这些发现是令人惊讶的,并且需要进一步的研究来

确定贝伐单抗与吉西他滨联合使用的影响。

目前还不清楚多柔比星和紫杉醇联合化疗的最佳选择和顺序。一些研究表明,在头颈部皮肤血管肉瘤和辐射相关血管肉瘤中紫杉烷类药物的反应更高。然而,这在所有研究中并不一致。迄今为止,在血管肉瘤患者中还没有紫杉烷类药物和基于蒽环类药物的方案之间的前瞻性、面对面的比较试验。一些回顾性研究表明,两种主要的血管肉瘤治疗(应用紫杉烷类和蒽环类药物)的效果和生存率均相似。研究人员分析了149例转移性血管肉瘤患者的治疗结果,其中46.9%的患者接受了以多柔比星为基础的治疗方案,31.5%的患者接受了每周一次的紫杉醇治疗方案,10.7%的患者接受了其他方案(索拉非尼、铂基治疗方案、长春花碱、达卡巴嗪、异环磷酰胺、长春碱、环磷酰胺)。蒽环类和紫杉醇组的ORR分别为30.9%和45.5%。虽然蒽环类和紫杉醇组的PFS中值分别为3.9和5.6个月,但两者之间的OS差异无统计学意义,总体中位总生存期(mOS)达到11个月。值得注意的是,在本研究中,有8例患者在一线化疗后接受了转移瘤切除术(主要针对

皮肤和软组织转移,也包括内脏部位),而这一亚组未达到mOS,强调了手术在这种情况下中的作用。

在一项研究中,117名患者接受每周单用紫杉醇(64%)或阿霉素(36%)作为一线治疗方案。虽然两组间所有血管肉瘤类型的ORR均存在差异(紫杉醇53%,阿霉素29%,p=0.02),但单独分析非皮肤性血管肉瘤患者时,RR无差异。然而,与阿霉素组(5.5个月,p=0.002)相比,紫杉醇组(10.3个月)的mOS值更高。值得注意的是,在这一特殊的回顾性研究中,两组患者的原发肿瘤部位存在显著差异,紫杉醇组比多柔比星组有更多的皮肤血管肉瘤患者。最后,研究人员对119例患者进行了回顾性研究,其中41%的患者接受了以多柔比星为基础的方案,38%的患者接受了紫杉烷类药物,8%的患者接受了索拉非尼或舒尼替尼,13%的患者接受了其他一线药物。在本研究中,一线治疗的选择不影响反应或生存率,所有组的结果相似。

总的来说,蒽环类药物和紫杉烷类药物对血管肉瘤都有显著的抑制作用,在大多数患者中应按顺序使用,但没有足够的

三、酪氨酸激酶抑制剂

除了传统的细胞毒性化疗药物,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已被用于治疗血管肉瘤。研究人员对索拉非尼和血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抑制剂的效果在转移性STS二期试验中进行了研究,纳入33例血管肉瘤患者。血管肉瘤患者的中位PFS为3.8个月,mOS为14.9个月。随后对41例血管肉瘤患者进行的索拉非尼二期临床试验效果较差,皮肤和内脏血管肉瘤患者的中位PFS分别为1.8和3.8个月,mOS分别是12.0和9.0个月,尤其是化疗效果差的患者。

帕唑帕尼是另一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI),VEGFR、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和血管内皮生长因子受体2(KDR)具有明显的抑制作用,对血管肉瘤患者有一定的疗效。一项针对转移性肉瘤的三期试验显示,帕唑帕尼具有一定的疗效,包括稳定病情和4.6个月的中位PFS,尽管没有OS的疗效。一项回顾性研究分析了血管肉瘤患者,包括40例接受帕唑帕尼治疗的血管肉瘤患者,大多数患者接受帕唑帕尼作为第二或更晚的治疗方案。观察到适度的获益包括3个月的中位PFS(95%CI2.1~4.4)和9.9个月的mOS(95%CI6.5~11.3)。更细分的亚型也显示了类似的结果,6例血管肉瘤患者的中位PFS为132天,5例皮肤血管肉瘤患者的中位PFS为94天,其中2例患者达到PR,2例患者达到SD。帕唑帕尼目前正在招募血管肉瘤患者(NCT01462630)进行前瞻性临床试验。值得注意的是,舒尼替尼(sunitinib)是一种多靶点TKI,它也能抑制VEGFR和PDGFR,在大多数软组织肉瘤中,它的活性一般不高,但有几个病例报告显示血管肉瘤的预后良好,值得在临床试验中进一步研究。

至少有一些证据表明了VEGFR在血管肉瘤中的重要性。另一个值得考虑的TKI是瑞克非尼(regorafenib):一种口服生物活性多激酶抑制剂,靶向目标包括VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和PDGFR等,已被批准为胃肠道间质瘤治疗的第三线药物。在晚期肉瘤的regorafenib二期随机双盲安慰剂试验中,4名血管肉瘤患者在regorafenib组接受治疗,2名患者在“其他肉瘤”队列中接受安慰剂组治疗。“其他肉瘤”组的mOS分别为12.1个月(治疗组)和9.5个月(安慰剂组),中位PFS分别为2.9个月和1.0个月。基于这些结果和其他TKI在血管肉瘤中的活性,regorafenib在难治性局部晚期或转移性血管肉瘤化疗中的二期试验正在招募患者(NCT02048722)。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

本版未署名图片为资料图片

虚拟组织·实体运作

新郑市启动胸痛中心建设

本报记者 杨 须 通讯员 樊改萍 王梦梦 文/图



新郑市人民医院胸痛中心建设启动仪式现场

4月11日,新郑市人民医院胸痛中心建设启动仪式在新郑市人民医院解放路院区举行。这标志着新郑区域心血管危急重症患者“区域协同救治”联动机制的建立。未来将实现院前基层医院与院内救治的无缝衔接,达到“患者未到,信息先到,协同救治”的目的,从而提高胸痛的早期诊断和治疗能力,减少误诊和漏诊,避免治疗不足或过度治疗,降低胸痛患者的死亡率,改善预后。

打造区域医疗协同体系 提升胸痛救治服务能力

新郑市卫生健康委员会副主任李二峰在启动仪式上指出,急性胸痛是急诊常见的就诊症状,涉及急性心肌梗死、肺栓塞、主动脉夹

层等多种致死性疾病。如何快速、准确诊断和鉴别致死性胸痛,成为急诊处理的难点和重点。

而与之相对应的是,作为大多数胸痛患者首诊的基层医院,其院前急救资源有限,且缺乏与院内抢救有效衔接的机制,缺乏整体性框架式的诊断流程,加之百姓对急性胸痛的危害性认识不足,往往导致患者错失黄金救治时间。基层医院亟须加强诊治体系与能力建设。

新郑市人民医院建设胸痛中心,对于打造区域医疗协同体系,健全上下联动、衔接互补的医疗服务体系,进一步提升院前急救的协同救治能力,促进基层医院诊疗技术水平提升,提升患者满意度,具有重要意义。

块切除(无论是否接受放射治疗),但在复发或转移情况下的有效治疗仍然具有挑战性。随着对疾病生物学认识

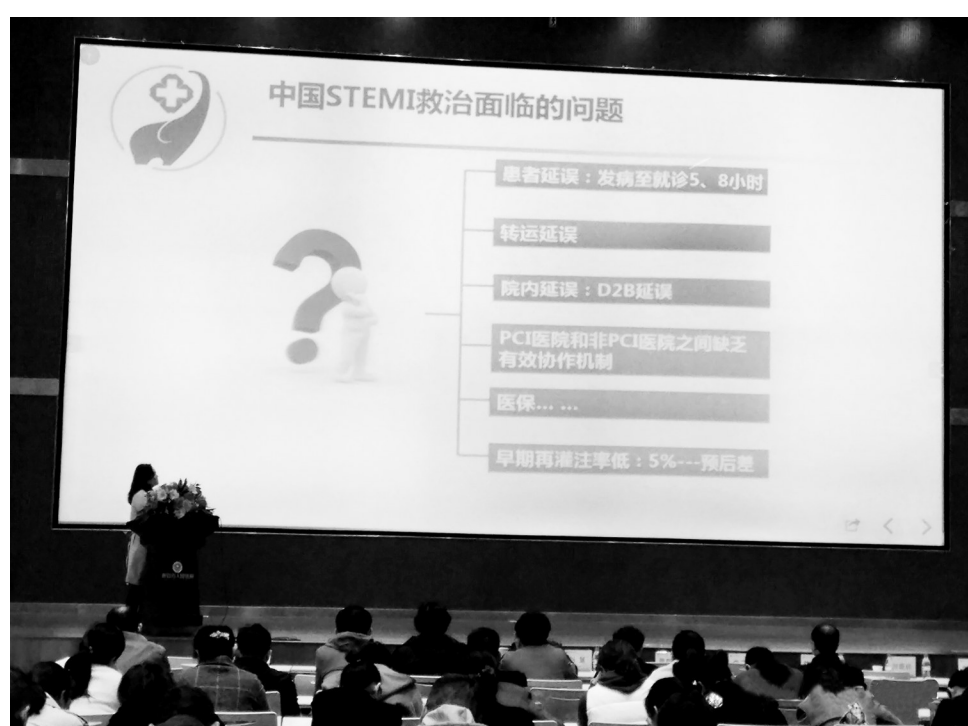
总 结

的提高,希望有更好的生物标志物能够指导血管肉瘤患者进行治疗选择,无论是采用传统疗法还是新兴的令人

兴奋的新疗法。至关重要的是,只要有可能,血管肉瘤患者就应接受临床试验,尤其是联合治疗,以最终改善预后。

瘤的治疗中应用肾上腺素能阻断剂取得了这些令人印象深刻的结果,但仍需要进一步的研究来充分评估这种额外治疗的益处,因为大多数反应都是与细胞毒性化疗联合进行的。法国肉瘤组(NCT02732678)计划将普萘洛尔与计量固定剂量的环磷酸胺联合应用于局部进展期或转移性血管肉瘤患者的一期和二期试验。

期治疗,可明显降低死亡率与减少并发症,改善远期预后;对低危胸痛需要避免过度的检查、诊断和治疗,以减少医疗费用与身体创伤。“胸痛中心是一种‘区域协同救治’的规范服务模式,是通过整合院内外相关优势技术和力量,为急性胸痛患者提供快速诊疗通道的机构,既可以在不改变现有科室结构基础之上实体运作的虚拟机构,也可以是重新组建的实体机构。”在刘慧看来,传统观念认为,要建立院内绿色通道;而现代观念认为,要缩短总缺血时间。“胸痛中心从狭义上来说,是为胸痛患者提供快速而准确的诊断、危险评估和恰当的治疗手段;而从广义上来讲,胸痛中心建设是涵盖公众教育、基层医院、急救体



专家在作讲座