

# 软组织肉瘤保肢手术大势所趋

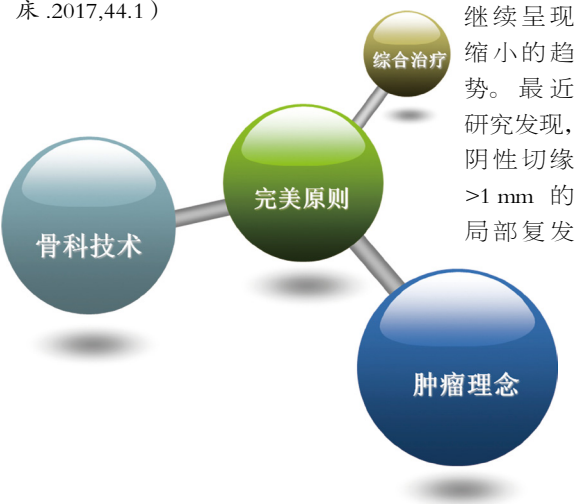
## 新药研发层出不穷,靶向治疗方兴未艾

▲北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科 方志伟



方志伟 教授

软组织肉瘤(STS)的发病率较低,病理上分为50多个亚型,恶性程度不一,很难形成一致的规范化临床治疗方案。临床医师对手术方式、放化疗和靶向药物治疗的认识还存在一些误区,部分医院病理诊断不够准确,这些问题影响了对软组织肉瘤患者的治疗效果。本文从外科治疗与靶向治疗两方面阐述软组织肉瘤最新治疗进展。(中国肿瘤临床.2017,44.1)



### 外科治疗

## 切缘阴性是外科治疗的根本

1981年,Enneking等提出肌肉骨骼肿瘤的外科分期系统,奠定了骨与软组织肿瘤现代外科治疗理念的基础。该分期系统将手术方式分为四个级别。

- ★瘤内切除,手术经过肿瘤实质;
- ★边缘切除,手术经过肿瘤的假包膜;
- ★广泛切除,外科切缘位于假包膜外、间室内;
- ★根治性切除,外科切缘在间室外。

对具有手术指征的原发性良性肿瘤,可以采用囊内切除或边缘切除;对侵袭性生长的良性肿瘤与I、II期恶性肿瘤,应尽可能采用边缘切除或广泛切除;而对于高度恶性的III期肿瘤,则应该施行广泛切除或根治性切除。

对于软组织肉瘤的安全切缘,长期以来都存在争议。21世纪以后,随着辅助治疗手段的改进,对切缘的要求继续呈现缩小的趋势。最近研究发现,阴性切缘>1mm的局部复发

率为10%,而≤1mm者为26%,两者间存在显著性差异;因此笔者建议>1mm的切缘。

欧洲肿瘤内科学会(ESMO)推荐R0切除,即显微镜下切缘阴性;美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐保留适当的阴性切缘。

尽管这两个机构都强调阴性切缘,但是对于安全切缘并未给出明确的数值,而且他们都认为,阳性切缘在一定情况下也可被接受。当肿瘤临近重要的血管、神经或骨骼时,如果这些结构没有被侵犯,可行边缘切除以保留肢体的功能,前提是需要接受辅助治疗,尤其是术前放化疗。

综合治疗模式下的保肢治疗是肢体软组织肉瘤的发展趋势。目前虽然对于切缘问题尚无统一的结论,但是必须遵循一个基本原则:保留适当的阴性切缘。外科医生在做术前计划时,应该对肿瘤的生物学特性、影像学解剖结构以及对辅助治疗的反应进行全面的考量,制定出相对合理的切缘范围,在手术以及术前、术后治疗时做到有的放矢。

另外,还必须规范手术操作,详细并且真实地记录切缘的状态和评价方法,为综合治疗的开展提供准确依据。

### 靶向治疗

## 激酶有望成为精准治疗靶点

在精准医疗背景下,第二代测序技术的应用使得个体化方案的制定以及相关生物标志物的研究更为便捷,增加了对个体化治疗和生物靶向药物的认识。在软组织肉瘤领域,有潜力的治疗靶点和异常的信号通路陆续被发现,已报道约140个潜在靶点与STS发生发展相关,这些靶点涉及肿瘤细胞多种生物学过程。其中,激酶数量与种类最多,最有可能成为治疗类靶点。血管生成是指从已存在的血管中形成新的血管,是恶性肿瘤的特点之一。

晚期STS一线治疗方案中,含阿霉素的治疗是标准方案,经治患者的总生存期(OS)为12~16个月。目前,尚无新药或联合化疗方案能够真正改善此类患者的结局。

Olaratumab是人源IgG1单克隆抗体,对PDGFR-α有较高的靶向亲和力,II临床研究表明,Olaratumab联合阿霉素组远超前阿霉素组,PFS仅增加2.5个月情况下,OS得到突破性提高(26.5和14.7个月)。另一项正在开展的III期研究也是Olaratumab+阿霉素和阿霉素,但其将临床终点设定为OS。该研究入组患者数量更多,因此结果会更可信。晚期STS的治疗亟需新的药物改善



当前,我国STS迫切需要解决的问题是治疗规范化,而国际上热点是如何在现有基础上进一步提高生存率和患者生存质量。

预后,Olaratumab联合阿霉素可产生巨大的OS获益,但目前PDGFR受体及其相关信号通路在肿瘤中的认识还不够,而Olaratumab也亟需更大样本量的检验。

晚期STS二线治疗方案中,帕唑帕尼首先在EORTC II期研究中得到验证。随后在III期PALETTE研究中与安慰剂对照,帕唑帕尼治疗非GIST晚期STS仅将无进展生存期(PFS)提高3个月(4.6和1.6个月),OS并无改善。帕唑帕尼在二线治疗中显示出较好的优势,成为美国食品和药物管理局(FDA)的第一个用于治疗STS的靶向治疗药物。

目前,尚无批准用于STS患者维持治疗的药物,FDA专家组针对Ridafrolimus在STS维持治疗提出的问题主要包括:差异具有统计学意义的不明确,维持治疗未能使

OS延长,SD的患者在维持治疗过程中出现的不良反应值得关注。但专家组个别成员指出,临床上需要类似的治疗药物。

免疫治疗是STS治疗的新希望。PD-1抗体在之前的试验结果显示,未分化多形性肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤或尤文肉瘤对单一的PD-1抗体可能反应率较低,但并非不值得尝试,因为仍有少部分患者会有相当好且持久的反应。一些联合用药的临床试验正在进行之中。

目前,治疗STS的新药层出不穷,尤其是靶向药物治疗方兴未艾。上述研究成果很多得益于全球多中心合作及随机对照临床试验的开展。随着新药的研发,相信最终将研究出类似伊马替尼用于治疗胃肠道间质肉瘤疗效良好的药物。为进一步提高我国STS的诊治水平,非常有必要开展STS多中心协作、随机对照临床试验。

# Septin9 基因甲基化助力结直肠癌早诊早治

本报讯(记者 贾洁)“结直肠癌的早诊早治可为患者带来良好的生存获益。”浙江大学医学院附属邵逸夫医院院长蔡秀军教授表示,精准医学是未来的发展方向,对疾病的精确诊治起到良好作用。

4月2日,由中华国际医学交流基金会举办的“西湖论道-Septin9基因甲基化与肿瘤早诊论

坛”在杭州召开,来自全国近百家三甲医院的200余位专家参与了本次活动。与会专家达成共识:针对结直肠癌肿瘤标志物的Septin9基因甲基化检测,仅需抽取10ml外周血,即可准确判断结直肠癌的患病风险。其无创、采样方便的特点,可大大提高受检者的依从性,有助于提高我国患者接受早期筛查的积极性。

作为国内唯一拥有自主知识产权的结直肠癌早期筛查产品,由博尔诚(北京)科技有限公司开发并具有完全知识产权的Septin9基因甲基化检测试剂,在本次论坛上发布了全新的商品名——“思博定”。第二军医大学附属长海医院消化内科李兆申教授表示,思博定是我国目前唯一同时获得FDA、CE、

CFDA三方认证的大肠癌血液检测产品,并被CFDA列为2015年“国内首创、具有显著临床应用价值”的创新医疗器械产品。通过早期的筛查对高危人群进行有效地干预,降低结直肠癌的死亡率,提高中国癌症患者的生活质量。

“2880例高危人群,仅15%愿意接受结肠镜检查。”第二军医大学附

属长海医院消化内科柏愚副教授分享了2014年针对天津市东丽区46743例常住人口的研究。临床上,结肠镜检查仍是结直肠癌诊断的金标准。但早期筛查尚缺乏操作简便、依从性较好的检测手段。

陆军总医院消化内科主任盛剑秋教授表示,过去的初步筛查方案只有粪便潜血试验,随着外周血Septin9基因甲基化检测

的出现,消化科医生可采取的筛查手段更加丰富。如果检查结果为阳性,则需进一步进行结肠镜检查来确诊。

目前,癌症基因筛查市场火爆,博尔诚(北京)科技有限公司CEO陈恂博士呼吁,有关部门加强创新和知识产权保护,尽早迎来中国结直肠癌发病率、死亡率的拐点。