

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.014

· 综述 ·

骨肉瘤抗血管生成靶向治疗的研究进展

Advances in anti-angiogenic targeted therapy for osteosarcoma

陈倩倩 综述; 蔡小攀 审阅(1. 上海理工大学 健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 海军军医大学第二附属医院 骨科骨肿瘤区, 上海 200003)

[摘要] 骨肉瘤是常见且高度恶性的原发性骨肿瘤, 其治疗面临复发和转移的挑战, 迫切需要探索新的骨肉瘤靶向治疗药物。该文聚焦于靶向新生血管形成的治疗策略, 特别是针对血管内皮生长因子的抗血管生成治疗。综述了不同骨肉瘤抗血管生成药物在骨肉瘤治疗中的作用机制、临床效果及潜在的副作用。这些药物能有效抑制肿瘤增殖, 但存在耐药性和不良反应的问题。通过对现有药物的分析和比较, 为临床应用提供指导, 并为骨肉瘤的治疗提供新思路。

[关键词] 骨肉瘤; 靶向治疗; 血管内皮生长因子; 无进展生存; 总体生存

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)03-0303-07

骨肉瘤是常见于儿童和青少年的一种原发性恶性骨肿瘤, 具有高度侵袭性和转移倾向, 尤其是肺部转移。目前, 主要的治疗策略是采取“术前辅助化疗-手术切除-术后化疗”, 患者5年生存率可达60%~70%。然而, 对于已经转移或复发的患者, 其5年生存率仅约25%^[1-2]。鉴于此, 迫切需要探索新的骨肉瘤靶向治疗药物。

新生血管的形成是骨肉瘤生长、侵袭和转移的关键因素。抗血管生成治疗通过使血管正常化, 维持骨微环境的动态平衡, 从而使骨肉瘤细胞处于缺氧和营养不良状态, 有效抑制了骨肉瘤的浸润和转移。因此, 抗血管生成靶向治疗已经成为治疗骨肉瘤的一个关键步骤和有前景的策略。目前, 已有多种针对血管内皮生长因子(VEGF)靶点的药物被用于骨肉瘤治疗。本文综述了近年来骨肉瘤抗血管生成靶向药物的研发和临床应用进展, 旨在为骨肉瘤的临床治疗和进一步研究提供参考和指导。

1 骨肉瘤与新生血管的关系

骨肉瘤的发展与骨微环境中新生血管的形成密切相关。新生血管的形成过程涉及血管内皮细胞的基质降解、增殖、分化、迁移以及血管的成熟。在这一过程中, 缺氧诱导因子、整合素、VEGF及其受体(VEGFR)等血管生长因子在维持骨微环境动态平衡中发挥重要作用^[3]。

肿瘤组织在缺氧条件下产生并释放缺氧诱导因子和VEGF等, 促进血管生长, 支持肿瘤细胞存活和转移^[4]。肿瘤直径 ≥ 3 mm时, 其生长速度加快, 若无新生血管供血, 肿瘤会发生坏死或自噬; 若有新生血管形成, 肿瘤将会呈指数生长。肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)是评估新生血管形成的

金指标^[5]。ZEN等^[6]发现, 缺氧诱导因子可通过促进肝素酶表达来增加MVD, 从而促进骨肉瘤的增殖和侵袭, 且骨肉瘤患者的MVD较高, 与VEGF的表达呈正相关。骨肉瘤中约96%的细胞表达与新生血管相关的细胞表面糖蛋白CD34, 进一步证明骨肉瘤中血管形成的活跃性^[6]。因此, 新生血管在骨肉瘤发展过程中扮演了关键角色。

2 骨肉瘤抗血管生成的信号通路及机制

在肿瘤新生血管的形成过程中, VEGF及VEGFR家族是被研究最多的血管新生标志物。VEGF家族包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF); 而VEGFR家族包括VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3^[7]。这些因子在肿瘤微环境的调节中起到关键作用, VEGF通过促进血管生成, 进而调控肿瘤增殖, 是肿瘤血管生成中的最重要的信号通路。在骨肉瘤中, VEGF的作用尤为显著, 其过度表达会造成骨肉瘤的增殖、肺部转移, 以及较差的预后生存率。因此, VEGF已成为评估骨肉瘤血管生成预后的重要标志物^[8]。

VIMALRAJ等^[9]研究发现, 通过沉默肺腺癌转移相关转录子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)来上调骨肉瘤微环境中miR-150-5p信号通路的表达, 下调VEGF-A的表达, 从而抑制骨微环境中的血管生成。此外,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.81871470)

[作者简介] 陈倩倩(1999—), 女, 硕士生, 主要从事骨肿瘤的基础研究, E-mail: dr.chenqianqian@foxmail.com

[通信作者] 蔡小攀, E-mail: caipan1982@163.com

ATP门控离子通道P2X7受体在骨肉瘤细胞系中高度表达,通过PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin和mTOR/HIF1 α /信号通路的作用,可以下调其表达,促使血管正常化^[10]。另一项研究^[11]表明,PARK2作为肿瘤抑制基因,其过度表达可以通过JAK2/STAT3/VEGF信号通路负反馈调节VEGF的表达、新生血管生成和骨肉瘤的生长。因此,明确骨肉瘤抗新生血管的信号通路及机制,对于更精准地抑制骨肉瘤中VEGF的含量、提高患者的生存期以及抑制肺转移至关重要。

3 骨肉瘤抗血管生成靶向药物

近年来,基于骨肉瘤新生血管的形成及其通路的研究,针对VEGF/VEGFR靶点治疗的抗血管生成药物在骨肉瘤中已开展了临床实验。现详细阐述这类药物的研究进展、在骨肉瘤治疗中的作用机制、临床效果及可能产生的不良反应,为临床应用提供指导。

3.1 VEGF抗血管生成药物

贝伐单抗(bevacizumab)是一种针对VEGF的人源化单克隆抗体,其通过结合VEGF-A并阻断其与VEGFR的相互作用,从而抑制恶性肿瘤的新生血管形成。贝伐单抗是首个被批准用于治疗结直肠癌、乳腺癌、肾细胞癌等多种肿瘤的血管生成抑制剂,并已在临床上展现出良好的疗效^[12]。

在针对骨肉瘤的研究中,使用贝伐单抗在人骨肉瘤裸鼠移植瘤模型上进行的实验^[13]显示,贝伐单抗能以剂量依赖的方式减缓143-B肿瘤细胞的生长,并降低瘤内的MVD和VEGF水平。然而,作为单一药物,贝伐单抗在抑制骨肉瘤转移方面,特别是在抑制肺部转移方面的效果有限,且其临床效果仍有待进一步明确^[13]。与此同时,贝伐单抗与其他化疗药物的联合使用时,可以增强对骨肉瘤生长和转移的抑制效果。例如,NAVID等^[14]进行的一项II期临床试验(NCT00667342),在标准骨肉瘤化疗方案(甲氨蝶呤、多柔比星和顺铂,MAP)中加入贝伐单抗,虽然提高了局限性骨肉瘤患者的4年无事件生存率(event-free survival, EFS)至(57.5 \pm 10.0)%,但其效果并不显著。此外,贝伐单抗的加入显著增加了伤口并发症的发生风险,达52%。因此,综合考虑安全性和效果的平衡,尚不建议用于骨肉瘤的临床治疗。总体而言,虽然贝伐单抗在某些肿瘤治疗中表现出效果,但在骨肉瘤治疗方面,其临床效果和安全性仍有待进一步验证。

3.2 VEGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类抗血管生成药物

VEGFR-TKI类抗血管生成药物索拉非尼

(sorafenib)、乐伐替尼(lenvatinib)、瑞戈非尼、阿帕替尼(apatinib)、帕唑替尼(pazopanib)、卡博替尼(cabozantinib)、安罗替尼(anlotinib)等均可抑制肿瘤血管内VEGFR的表达,在临床上已进行了相关研究。

3.2.1 索拉非尼

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,通过抑制VEGFR通路的磷酸化激活,来阻断肿瘤血管生成,间接抑制肿瘤细胞增殖。一项临床前研究^[15]显示,索拉非尼通过ERK1/2、MCL-1和ERM信号通路,以剂量依赖的方式抑制新血管的形成和骨肉瘤细胞的增殖。GRIGNANI等^[16]进行的II期临床研究共纳入了35例患者,研究目的是探索每日400 mg剂量单独使用索拉非尼治疗复发或不可切除的骨肉瘤患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)。结果显示,4个月时该组患者的PFS为46%,中位PFS为4个月,中位总生存(overall survival, OS)为7个月,约29%的患者达到了临床受益率。这一研究为骨肉瘤治疗提供了新视角,证实了索拉非尼在骨肉瘤治疗中的潜在疗效。但是,由于疗效维持时间较短,且研究样本量有限、缺少随机对照组,索拉非尼的最终效果和应用前景仍需进一步研究来验证。

有研究^[17]指出,索拉非尼在抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的同时,也诱导了mTORC2的激活并且可能促进肿瘤的进展。依维莫司具有mTORC2的抑制作用,因此,理论上通过索拉非尼与依维莫司的联合作用,可同时抑制mTORC1和mTORC2,两者具有协同作用^[17]。GRIGNANI等^[18]继续开展了索拉非尼与mTOR抑制剂依维莫司(everolimus)联用治疗复发或不可切除的骨肉瘤患者的临床试验(NCT01804374),共纳入38例患者,给药方式为每日800 mg索拉非尼+5 mg依维莫司。结果显示,17例患者的6个月PFS率为45%,中位PFS为5个月,并未达到预设的6个月PFS率50%的目标,并且伴有一定程度的不良反应。尽管索拉非尼和依维莫司的联合治疗未能显著改善患者最终结果,但这些数据对未来高级别骨肉瘤的分子治疗和患者筛选可能有所帮助。总体而言,索拉非尼在治疗复发或不可切除的骨肉瘤中展现出疗效,但其持续时间有限,仍难以满足临床长期治疗的需求。

3.2.2 乐伐替尼

乐伐替尼是一种多靶点抑制剂,能够有效阻断包括VEGFR、血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、RET等在内的多种受体活性。通过阻断受体酪氨酸激酶

的激活,乐伐替尼抑制肿瘤血管生成,切断对肿瘤细胞的血液供应,从而诱导肿瘤细胞死亡。作为索拉非尼的有效替代品,乐伐替尼在客观缓解率(overall response rate, ORR)、PFS 和 缓解时间 (time to progression, TTP)方面表现更佳,并已被批准用作晚期肝细胞癌的一线治疗药物^[19-20]。

临床前数据^[21]显示,乐伐替尼对人类恶性肿瘤表现出广泛的抗肿瘤活性,并能显著降低MVD。对于传统化疗(例如阿霉素、顺铂或异环磷酰胺)产生耐药的肿瘤,乐伐替尼的抑制效果随着治疗时间的延长而增强,这一发现为后续针对骨肉瘤的临床研究奠定了坚实的基础。

在GASPAR等^[22]进行的一项II期随机对照临床试验中,31例接受乐伐替尼单药治疗骨肉瘤患者4个月的PFS为29%,Kaplan-Meier生存曲线估计其4个月的PFS率为37.8%,中位PFS为10.0个月,ORR为6.7%。乐伐替尼的安全性可控,约22.6%的患者出现了≥3级治疗相关的不良反应,如高血压、腹泻、蛋白尿、体质量减轻和腹痛,但这些反应通过剂量调整可得到控制。此外,GASPAR等^[23]采用乐伐替尼+环磷酰胺+依托泊苷的联合治疗方案,对35例骨肉瘤患者进行了1/2期试验。结果显示,4个月的PFS为51%,Kaplan-Meier生存曲线估计其为80%,中位PFS为8.7个月,71%的患者实现了疾病控制,37%的患者获得临床获益。治疗期间最常见的3~4级不良事件包括贫血、血小板减少症、发热和中性粒细胞减少症。这一联合治疗方案的4个月PFS高于乐伐替尼单药治疗(51% vs 37.8%)。由此可见,乐伐替尼在骨肉瘤的治疗上实现了临床获益,且提高了常规化疗方案的有效性(环磷酰胺联合依托泊苷治疗时,4个月的PFS为42%)。

3.2.3 瑞戈非尼

瑞戈非尼是一种作用于VEGFR1-3、酪氨酸激酶受体(c-KIT)、RAF、FGFR等多个靶点的抑制剂,具有抑制血管生成和显著延缓肿瘤生长的作用,并已被批准用于治疗转移性结直肠癌、晚期胃肠道间质瘤和肝细胞癌^[24]。目前对于骨肉瘤的临床治疗正在进行中。

在一个随机双盲的II期临床研究(NCT02389244)中,DUFFAUD等^[25]评估了瑞戈非尼对于治疗转移性骨肉瘤的疗效。结果显示,接受瑞戈非尼治疗的患者中,有65%的患者在8周内未出现病情进展,而安慰剂组的患者均有病情进展。治疗组中最常见的不良反应包括高血压(24%)、手足皮肤反应(10%)、疲劳(3%)、低磷酸盐血症(10%)以及胸痛(10%)。另一个随机双盲的II期临床研究

(NCT02048371)也证实,瑞戈非尼对转移性骨肉瘤具有显著疗效。在这项研究中,瑞戈非尼组与安慰剂组相比,其中位PFS由1.7月提升至3.6个月,有64%的患者发生了3~4级不良反应事件^[26]。

基于上述结果,瑞戈非尼在转移性骨肉瘤患者中显示出具有临床意义的抗肿瘤活性,能够有效地延缓疾病的进展。美国国立综合癌症网站(National Comprehensive Cancer Network)指南^[27]推荐,将瑞戈非尼作为转移性骨肉瘤患者的二线治疗方案。

3.2.4 阿帕替尼

阿帕替尼是一种针对VEGFR2靶点的抑制剂,在多种肿瘤中具有显著的抗肿瘤潜力。它通过抑制VEGFR2/STAT3/BCL2下游信号的传导,抑制血管生成,并诱导骨肉瘤细胞自噬和凋亡^[28]。目前阿帕替尼在骨肉瘤开展的临床研究较少,但仍具备一定的应用前景。

在XIE等^[29]进行的一项II期单臂临床试验中,单独使用阿帕替尼治疗37例化疗失败的晚期骨肉瘤患者。患者每天口服500或750mg阿帕替尼,治疗结果显示其ORR为43.24%,4个月的PFS率为56.76%,中位PFS和OS分别为4.5个月和9.87个月,最常见的3~4级不良事件包括气胸、伤口裂开、蛋白尿、腹泻以及掌跖红斑感觉不良综合征。上述数据表明阿帕替尼是治疗晚期骨肉瘤的敏感药物。XIE等^[30]还进一步研究了阿帕替尼与PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗的联合治疗效果,患者每天口服500mg阿帕替尼,每2周静脉输注200mg卡瑞利珠单抗,结果显示,两者联用尽管未达到预期的6个月60%的PFS率目标,但能够将晚期骨肉瘤患者的PFS从4.5个月提升到6.2个月。此外,ZHOU等^[31]通过MASCT-I技术将卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合治疗晚期骨和软组织肉瘤,该方案的疾病控制率(disease control rate, DCR)达90%,中位PFS为7.7个月。这些研究结果表明,阿帕替尼为晚期骨肉瘤治疗提供了新思路。

3.2.5 帕唑帕尼

帕唑帕尼是一种口服选择性TKI,通过靶向VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和PDGFR,对血管生成和肿瘤细胞增殖有显著的抑制效果,已被批准用于晚期肾癌和软组织肉瘤治疗^[32]。对于骨肉瘤治疗,此药物正处于临床的研究阶段,需要大量的数据来支撑。

在骨肉瘤肺转移的器官异种移植(patient-derived organoids-based xenograft, PDOX)的小鼠模型中,OSHIRO等^[33]发现,帕唑帕尼显示出明显的抗肿瘤效果以及抗血管生成作用。mTOR抑制剂依维莫司可通过抑制PIK3/AKT/mTOR通路增强抗肿瘤增殖活性,并通过减少缺氧诱导因子和VEGF的产

生,从而具有抗血管生成活性。当帕唑帕尼与依维莫司联合使用时,两者共同作用更显著,且会引起骨肉瘤细胞坏死。然而此新治疗策略尚未在临床得到应用。

FRANKEL等^[34]证明了帕唑帕尼在治疗晚期骨肉瘤患者肺转移瘤上的显著抗肿瘤活性及较好的耐受性。在研究中,37.5%的患者疾病稳定,肿瘤生长速度明显减少。最常见的不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、甲状腺功能减退和厌食症,但是该研究由于提前终止,无法充分评估患者4个月PFS以及肿瘤倍增时间。此外,SCHULTE等^[35]评估了帕唑帕尼与拓扑替康(topotecan)的联合治疗效果,其中12周的PFS率为69.55%,未达到预定的终点,且在多数患者中,帕唑帕尼和拓扑替康的联合治疗表现出3级或4级的不良反应,因此不建议在广泛的患者群体中进行进一步的III期临床试验。以上研究明确了帕唑帕尼的疗效,通过抑制血管生成通路及肿瘤生长速度,进而抑制骨肉瘤细胞生长的能力,但其临床治疗效果还需进一步研究和验证。

3.2.6 卡博替尼

卡博替尼是一种口服多重酪氨酸激酶受体抑制剂,靶向血 VEGFR2, c-MET 和 RET 原癌基因,对血管生成和肿瘤生长的过程具有重要影响。FDA 已批准卡博替尼用于治疗晚期肾细胞癌、甲状腺髓样癌和肝细胞癌^[36]。

目前,一项多中心、单臂的II期临床试验(NCT02243605)^[37]探索了卡博替尼在复发性骨肉瘤中的抗肿瘤活性。在这项试验中,患者每天口服卡博替尼(成人60 mg/m²,儿童40 mg/m²),以28 d为一个治疗周期。在42例可评估疗效的骨肉瘤患者中,ORR和6个月的PFS分别为12%和33%,中位PFS和OS分别为6.7个月和10.6个月,这些结果达到了预期的疗效标准。在36例进行生物标志物评估的患者中,VEGF-A的低水平表达将OS从8.2个月提高至13.2个月,而sMET的高水平表达将PFS从5.4个月提升至7.8个月。卡博替尼最常见的不良反应包括疲劳、腹泻、黏膜炎和肝损伤等。以上的研究数据证明,卡博替尼对晚期骨肉瘤具有显著的抗肿瘤活性,且耐受性良好,代表了一种新的治疗方案,可以使患者在临床上获益。

3.2.7 安罗替尼

安罗替尼是中国自主研发的新型口服的多靶点TKI。它通过抑制 VEGFR 2、VEGFR3、PDGFR、FGFR、c-Kit 在内的多个活性激酶的磷酸化活性,有效切断相关信号通路。这种药物具有全方位抑制肿瘤血管生成、干扰肿瘤细胞增殖和迁移的双重功

能^[38]。在治疗非小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、转移性肾细胞癌等方面取得了良好的效果。

LI等^[39]回顾性研究评估了安罗替尼单药治疗晚期或转移性骨肉瘤患者的疗效。患者的中位PFS为(9.8±0.9)个月,6个月和10个月PFS率分别为73%和33%,中位OS为(11.4±0.6)个月。治疗6个月后,DCR和ORR分别为80%和13%,没有患者达到完全缓解。最常见的药物相关不良事件是手足综合征、疲劳、高血压、厌食症和气胸。化疗药物的多药耐受性(multidrug resistance, MDR)是影响骨肉瘤化疗效果的一个重要障碍。WANG等^[40]评估了安洛替尼联合吉西他滨(gemcitabine, GD)治疗一线化疗失败的转移性骨肉瘤患者的疗效和安全性。联合治疗组的中位PFS为9.0个月,显著高于对照组的5.0个月。联合治疗组DCR提升至69.2%。最常见的不良反应包括疲劳(联合组78.9% vs 化疗组69.2%)、高血压(联合组46.2% vs 化疗组10.5%)、腹泻(联合组38.5% vs 化疗组21.1%)、甲状腺功能减退(联合组38.5% vs 化疗组15.8%)、中性粒细胞减少(联合组23.1% vs 化疗组36.8%)和AST升高(联合组30.8% vs 化疗组21.1%)。以上研究说明,安洛替尼在晚期骨肉瘤中表现出良好的抗肿瘤活性,尤其是与化疗药物联合应用时,显示出更好的疗效和较低的不良反应,在临床治疗上具有应用价值。

综上所述,在治疗机制方面,抗血管生成药物通过影响VEGF/VEGFR受体,抑制血管生成信号通路的激活,从而具有抗血管生成作用,并阻断恶性骨肉瘤细胞的增殖。在治疗方案和疗效方面,这类药物在晚期骨肉瘤治疗中表现出一定的抗肿瘤活性,在患者的PFS、OS、DCR和ORR等方面表现出不同程度的提升效果。当与其他药物联合使用时,其改善效果往往更为显著。

具体来看,索拉非尼和帕唑帕尼的疗效被证实为确切有效,乐伐替尼作为索拉非尼的有效替代品展现出积极效果。瑞戈非尼作为二线治疗药物表现良好。卡博替尼虽然抗肿瘤活性有限,但其耐受性良好。在不良反应方面,这些药物普遍存在耐受性问题,常见的不良反应包括腹泻、疲劳、高血压和皮肤反应等。使用这些药物时,需要考虑患者的整体健康状况,并确保合理使用及定期监测。特别是贝伐单抗与化疗联用时,增加了不良反应的风险。在治疗的局限性方面,主要是抗血管生成药物耐药性的问题,阿帕替尼与免疫疗法协同作用,以及安罗替尼与化疗药物的联合使用,都显示出提高患者耐受性的潜力。这些研究成果为晚期骨肉瘤的治疗提供了新视角和治疗策略,有望改善其预后和生活质量。

表1 VEGF靶向治疗药物对比分析

药物名称	机制	临床效果	特点	不良反应
贝伐单抗	单克隆抗体	4年EFS: 57.5%	与化疗联用效果增强	伤口并发症等
索拉非尼	TKI	4月PFS: 46%	短效,可能促进肿瘤	腹泻、乏力等
乐伐替尼	多靶点	单药PFS: 10个月	索非尼替代,维持治疗	高血压、腹泻等
瑞戈非尼	多靶点	8周内PFS: 65%	NCCN二线推荐	高血压、疲劳等
阿帕替尼	VEGFR-2抑制	4月PFS: 56.76%	晚期敏感,与免疫协同	腹泻、气胸等
帕唑帕尼	多激酶	12周PFS: 69.55%	批准用于晚期肿瘤	腹泻、恶心、呕吐等
卡博替尼	TKI	6月PFS: 33%	一定活性,耐受性好	腹泻、疲劳等
安罗替尼	多靶点TKI	6月PFS: 73%	有效,可能耐药	高血压、疲劳等

4 结 语

血管生成是骨肉瘤发展的基础,抗血管生成靶向药物通过改变骨肉瘤微环境的血管化程度,为晚期或不可切除的骨肉瘤患者提供了新的治疗选择。目前已有许多抗血管生成靶向药物在临床上进行研究,但是要广泛应用于临床,仍面临着许多挑战。首先是抗血管生成药物的不良反应,常见的不良反应包括高血压、腹泻、疲劳等。尽管大部分药物的不良反应在可控范围,但对于病情严重的患者,不良反应的差异性可能较大。其次是抗血管生成药物的使用可能增加晚期骨肉瘤患者的耐药性。最后是从目前的临床数据来看,单纯靶向血管形成未能达到理想治疗效果。

基于上述挑战,研究者们提出了新策略,一是寻找能够预测骨肉瘤疗效的生物标志物,以实现患者的个性化治疗。二是将抗血管生成靶向药物作为辅助治疗手段之一,并与其他方案进行联合。然而,确定新药与传统治疗的最佳组合的难度仍然较大,尽管联合化疗和免疫治疗等方法可以提升治疗效果,但其成效仍有限。血管形成只是骨肉瘤恶性进展中的重要一环,尚不是最关键一环,而且骨肉瘤的发生发展是多因素共同作用的结果。目前医学界仍未找到骨肉瘤的决定性治疗方法,尚需要继续加强骨肉瘤发生发展机制的基础研究。

基于化疗在骨肉瘤治疗中的基础作用,目前VEGF靶向骨肉瘤治疗的临床试验主要关注化疗无效的复发或转移性骨肉瘤患者。鉴于肿瘤血管形成是贯穿肿瘤发展全过程的关键因素,未来的治疗策略或可在化疗的早期阶段就加入靶向血管的治疗。这种方法可能有助于在不同治疗阶段更有效地抑制肿瘤血管的形成,从而提高总体治疗效果。

[参 考 文 献]

[1] PANEZ-TORO I, MUÑOZ-GARCÍA J, VARGAS-FRANCO J W, *et al.* Advances in osteosarcoma[J]. *Curr Osteoporos Rep*,

2023, 21(4): 330-343. DOI: 10.1007/s11914-023-00803-9.

- [2] PILAVAKI P, GAHANBANI ARDAKANI A, GIKAS P, *et al.* Osteosarcoma: current concepts and evolutions in management principles[J/OL]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2785[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37109122/>. DOI: 10.3390/jcm12082785.
- [3] 朱天翼, 施薇文, 王婧, 等. 肿瘤抗血管靶向治疗相关标志物研究进展及其在骨与软组织肉瘤中的潜在应用[J]. *中国骨与关节杂志*, 2021, 10(5): 348-358. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2021.05.006.
- [4] LIU Y, HUANG N, LIAO S, *et al.* Current research progress in targeted anti-angiogenesis therapy for osteosarcoma[J/OL]. *Cell Prolif*, 2021, 54(9): e13102[2023-11-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.13102>. DOI: 10.1111/cpr.13102.
- [5] 王炳辉, 蒋电明. 抗血管生成治疗用于骨肉瘤的研究进展[J]. *现代临床医学*, 2016, 42(2): 96-98, 101. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2016.02.005.
- [6] ZEN C Z, LUO C, YANG Z, WANG L, *et al.* Heparanase participates in the growth and invasion of human U-2OS osteosarcoma cells and its close relationship with hypoxia-inducible factor-1 α in osteosarcoma[J]. *Neoplasma*, 2010, 57(6): 562-571.
- [7] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, *et al.* Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1366.
- [8] ASSI T, WATSON S, SAMRA B, *et al.* Targeting the VEGF pathway in osteosarcoma[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1240[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069999/>. DOI: 10.3390/cells10051240.
- [9] VIMALRAJ S, SUBRAMANIAN R, DHANASEKARAN A, *et al.* LncRNA MALAT1 promotes tumor angiogenesis by regulating microRNA-150-5p/VEGFA signaling in osteosarcoma: *in-vitro* and *in-vivo* analyses[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 742789[2023-12-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.742789/full>. DOI: 10.3389/fonc.2021.742789.
- [10] ZHANG Y C, CHENG H, LI W K, *et al.* Highly-expressed P2X7 receptor promotes growth and metastasis of human HOS/

- MNNG osteosarcoma cells via PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin and mTOR/HIF1 α /VEGF signaling[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 1068-1082. DOI: 10.1002/ijc.32207.
- [11] LEI Z, DUAN H, ZHAO T, *et al.* PARK2 inhibits osteosarcoma cell growth through the JAK2/STAT3/VEGF signaling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 375 [2023-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0401-8>. DOI: 10.1038/s41419-018-0401-8.
- [12] WANG B D, YU X J, HOU J C, *et al.* Bevacizumab attenuates osteosarcoma angiogenesis by suppressing MIAT encapsulated by serum-derived extracellular vesicles and facilitating miR-613-mediated GPR158 inhibition[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 272 [2023-12-25]. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-04620-3>. DOI: 10.1038/s41419-022-04620-3.
- [13] 陆萌, 吴苏稼, 施鑫, 等. 活体观察贝伐单抗对人骨肉瘤裸鼠移植瘤模型的作用[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(10): 876-880.
- [14] NAVID F, SANTANA V M, NEEL M, *et al.* A phase II trial evaluating the feasibility of adding bevacizumab to standard osteosarcoma therapy[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1469-1477. DOI: 10.1002/ijc.30841.
- [15] PIGNOCHINO Y, GRIGNANI G, CAVALLONI G, *et al.* Sorafenib blocks tumour growth, angiogenesis and metastatic potential in preclinical models of osteosarcoma through a mechanism potentially involving the inhibition of ERK1/2, MCL-1 and ezrin pathways[J/OL]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 118 [2023-11-24]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-8-118>. DOI: 10.1186/1476-4598-8-118.
- [16] GRIGNANI G, PALMERINI E, DILEO P, *et al.* A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2): 508-516. DOI: 10.1093/annonc/mdr151.
- [17] PIGNOCHINO Y, DELL'AGLIO C, BASIRICÒ M, *et al.* The combination of sorafenib and everolimus abrogates mTORC1 and mTORC2 upregulation in osteosarcoma preclinical models[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2117-2131. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2293.
- [18] GRIGNANI G, PALMERINI E, FERRARESI V, *et al.* Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 98-107. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2.
- [19] BUTTELL A, QIU W. The action and resistance mechanisms of Lenvatinib in liver cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(12): 1918-1934. DOI: 10.1002/mc.23625.
- [20] GUO J H, ZHAO J J, XU Q R, *et al.* Resistance of lenvatinib in hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2022, 22(11): 865-878. DOI: 10.2174/1568009622666220428111327.
- [21] BRUHEIM S, KRISTIAN A, UENAKA T, *et al.* Antitumour activity of oral E7080, a novel inhibitor of multiple tyrosine kinases, in human sarcoma xenografts[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(3): 742-750. DOI: 10.1002/ijc.25922.
- [22] GASPAR N, CAMPBELL-HEWSON Q, GALLEGO MELCON S, *et al.* Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050)[J/OL]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100250 [2023-12-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702921002118?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100250.
- [23] GASPAR N, VENKATRAMANI R, HECKER-NOLTING S, *et al.* Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1312-1321. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9.
- [24] CASANOVA M, BAUTISTA F, CAMPBELL-HEWSON Q, *et al.* Regorafenib plus vincristine and irinotecan in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors: an innovative therapy for children with cancer study[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(21): 4341-4351. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0257.
- [25] DUFFAUD F, MIR O, BOUDOU-ROUQUETTE P, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 120-133. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
- [26] DAVIS L E, BOLEJACK V, RYAN C W, *et al.* Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1424-1431. DOI: 10.1200/JCO.18.02374.
- [27] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer (Version 1.2023) [EB/OL] (2023-04-04) [2024-01-26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
- [28] HAN G, GUO Q Y, MA N, *et al.* Apatinib inhibits cell proliferation and migration of osteosarcoma via activating LINC00261/miR-620/PTEN axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(18): 1785-1798. DOI: 10.1080/15384101.2021.1949132.
- [29] XIE L, XU J, SUN X, *et al.* Apatinib for advanced osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an open label phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(7): e542-e550. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0542.
- [30] XIE L, XU J, SUN X, *et al.* Apatinib plus camrelizumab (anti-PD1 therapy, SHR-1210) for advanced osteosarcoma (APFAO) progressing after chemotherapy: a single-arm,

- open-label, phase 2 trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000798[2023-12-20]. <https://jitc.bmj.com/content/8/1/e000798.long>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000798.
- [31] ZHOU Y, LI M, ZHANG B, *et al.* A pilot study of multi-antigen stimulated cell therapy-I plus camrelizumab and apatinib in patients with advanced bone and soft-tissue sarcomas[J/OL]. *BMC Med*, 2023, 21(1):470[2023-12-01]. <https://bmcmecine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-03132-x>. DOI: 10.1186/s12916-023-03132-x.
- [32] XU D, LUO Y, WANG P, *et al.* Clinical progress of anti-angiogenic targeted therapy and combination therapy for gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13:1148131[2023-12-01]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1148131/full>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1148131.
- [33] OSHIRO H, TOME Y, MIYAKE K, *et al.* An mTOR and VEGFR inhibitor combination arrests a doxorubicin resistant lung metastatic osteosarcoma in a PDOX mouse model[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8583[2023-12-01]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-87553-9>. DOI: 10.1038/s41598-021-87553-9.
- [34] FRANKEL P, RUEL C, UCHE A, *et al.* Pazopanib in patients with osteosarcoma metastatic to the lung: phase 2 study results and the lessons for tumor measurement[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3691025[2023-12-01]. <https://www.hindawi.com/journals/jo/2022/3691025/>. DOI: 10.1155/2022/3691025.
- [35] SCHULTE B, MOHINDRA N, MILHEM M, *et al.* Phase II study of pazopanib with oral topotecan in patients with metastatic and non-resectable soft tissue and bone sarcomas [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(4): 528-533. DOI: 10.1038/s41416-021-01448-0.
- [36] KOKKALI S, KYRIAZOGLU A, MANGOU E, *et al.* Real-world data on Cabozantinib in advanced osteosarcoma and ewing sarcoma patients: a study from the hellenic group of sarcoma and rare cancers[J/OL]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1119[2023-12-01]. <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/1119>. DOI: 10.3390/jcm12031119.
- [37] ITALIANO A, MIR O, MATHOULIN-PELISSIER S, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 446-455. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.
- [38] LI S T, WANG H Q. Research progress on mechanism and management of adverse drug reactions of anlotinib[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 3429-3437. DOI: 10.2147/DDDT.S426898.
- [39] LI H Q, LI Y, SONG L, *et al.* Retrospective review of safety and efficacy of anlotinib in advanced osteosarcoma with metastases after failure of standard multimodal therapy [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(5): e314-e319. DOI: 10.1111/ajco.13916.
- [40] WANG T, LIN F, HUANG Y J, *et al.* The combination of anlotinib and gemcitabine/docetaxel in patients with metastatic osteosarcoma who have failed standard chemotherapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2945-2952. DOI: 10.2147/CMAR.S378264.

[收稿日期] 2023-10-22

[修回日期] 2024-02-18

[本文编辑] 郁晓路