

• 新药资讯 •

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

## 临床在研的膀胱癌治疗药物研究进展

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤，也是全身10大常见肿瘤之一。膀胱癌占我国泌尿系统肿瘤发病率第1位，2012年发病率为6.61/10万；在西方其发病率仅次于前列腺癌，2016年美国约有8万名患者。膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)、肌层浸润性膀胱癌(MIBC)和转移性膀胱癌。其中90%的病例是尿路(移行细胞)上皮癌。转移性膀胱癌预后较差，5年总生存率仅为15%。对非肌层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌，经尿道切除术(TURBT)是标准治疗方法，然后再进行膀胱灌注化疗或者接种卡介苗；对肌层浸润性膀胱癌，推荐采用囊切除术，术后再选择性做化疗；化疗大多采用顺铂类药物。据最新Nature reviews drug discovery报道(表1)<sup>[1]</sup>，近年来有多种治疗晚期膀胱癌的新机制药物正在开展广泛的临床研究。

与其他肿瘤类似，免疫检查点抑制剂的出现给膀胱癌治疗注入了新活力，目前已有1个药物上市、6个正处于Ⅲ期临床。罗氏的PDL1抑制剂atezolizumab(Tecentriq)是第一个靶向免疫检查点的上市药物。2014年，基于Ⅰ期临床PDL1阳性患者的高应答率数据，FDA授予其用于治疗转移性膀胱癌以突破性治疗药物的地位。2016年5月，FDA加速批准其用于转移性尿路上皮癌的治疗。除atezolizumab，还有两个PDL1抑制剂durvalumab(Astra zeneca)和

avelumab(Merck KGaA/Pfizer)在进行Ⅲ期临床。Durvalumab正比较单独给药或和tremelimumab(CTLA4抑制剂)联合用药与标准化疗治疗Ⅳ期膀胱癌的疗效。2016年2月，FDA授予durvalumab对于PDL1阳性且不可切除或转移性膀胱癌的突破性治疗药物地位。Avelumab也正在考察作为尿路上皮癌患者一线维持治疗药物的情况。对另一类免疫检查点抑制剂PD1抑制剂，包括Merck的pembrolizumab正在开展多个临床实验，Ⅲ期临床正评估针对类似atezolizumab适应证的疗效，以及正进行治疗高分非肌层浸润性膀胱癌的Ⅱ期临床和与其他靶向治疗联合的多个Ⅰ期临床试验。百世施贵宝的PD1抑制剂nivolumab(Opdivo)正作为治疗易复发肌层浸润性膀胱癌辅助用药进行Ⅲ期临床研究，2016年6月已获得FDA的突破性治疗药物认定。在针对难治性转移性膀胱癌的Ⅰ/Ⅱ临床试验中，nivolumab的中位无进展生存期为2.8个月，中位总生存期为9.7个月。

除了肿瘤免疫疗法，也有多种其他疗法如作为靶向疗法的血管生成抑制剂、新细胞毒类药物以及溶瘤病毒疗法等处于临床中晚期研究阶段。礼来的血管生成抑制剂ramucirumab(cyramza)有望用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮但顺铂药物疗效不佳的患者。Ⅱ期临床数据表明，ramucirumab和docetaxel

联合用药(5.8个月)比docetaxel单独用药(2.4个月)的无进展生存期延长1倍，目前正在进行Ⅲ期临床试验。同时，ramucirumab联合PD1抑制剂pembrolizumab也正被评估用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。光谱制药公司的烷基化试剂Intravesicular Apaziquone已提交新药申请用于治疗非肌层浸润性膀胱癌。Ⅲ期临床数据显示，经尿道膀胱肿瘤切除术后辅助apaziquone治疗的患者2年复发率明显优于服用安慰剂。Cold genesys正发展溶瘤病毒疗法—CG0070，其被修饰用于表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)以刺激免疫反应，目前处于Ⅲ期临床试验阶段。

另外，也有多项针对其他新机制药物的早期临床探索研究，包括Astra zeneca的Bruton酪氨酸激酶抑制剂acalabrutinib、Onco Genex的apatorsen、靶向热休克蛋白27(HSP27)的反义寡核苷酸、Mirati therapeutics/taiho pharmaceutical mocetinostat的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、以及Heat biologics的肿瘤疫苗vesigenurtucel-1等，目前正处于Ⅰ/Ⅱ期临床阶段。值得一提的是，我国江苏亚虹医药有限公司研发的APL-1202也正在开展Ⅱ期临床，主要针对复发性非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌患者。

表 1 临床在研的膀胱癌治疗药物

产品	公司	靶标 / 作用机制	开发阶段
Apaziquone	光谱制药	烷化剂	预注册
Cyramza(ramucirumab)	礼来	VEGFR2	Ⅲ期
CG0070	Cold genesys	溶瘤疗法	Ⅲ期
Vesigenurtucel-L	Heat biologics	治疗性疫苗	I / Ⅱ期
Acalabrutinib	阿斯利康 /Acerta Pharma	BTk	Ⅱ期
Apatorsen	Onco genex	HSP27	Ⅱ期
Mocetinostat	Mirati therapeutics	HDAC	Ⅱ期
Durvalumab	阿斯利康	PDL1	Ⅲ期
Tremelimumab*	阿斯利康	CTLA4	Ⅲ期
Avelumab	Merck KGaA/Pfizer	PDL1	Ⅲ期
Keytruda(pembrolizumab)	Merck	PD1	Ⅲ期
Opdivo (nivolumab)	百时美施贵宝	PD1	Ⅲ期
APL-1202	江苏亚虹	MetAP2	Ⅱ期

【参考文献】

[1] Khurram Nawaz and Rachel M. Webster. The bladder cancer drug market. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, 15 ( 9 ) : 599-600.

( 周辛波, 肖典 综译 )

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述，请按照《中华人民共和国国家标准 ( GB3100 ~ 3102 - 93) 量和单位》书写，如  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ( 物质的量浓度 )， $\text{m}$  ( 米 )， $\text{g}$  ( 克 )， $\text{mg}$  ( 毫克 )， $\text{L}$  ( 升 )， $\text{d}$  ( 天 )， $\text{h}$  ( 小时 )， $\text{min}$  ( 分钟 )， $\text{s}$  ( 秒 )。统计学符号用斜体表示，如样本数 ( $n$ )，概率 ( $P$ )，标准差 ( $s$ )， $t$  检验， $F$  检验，卡方  $\chi^2$  检验，相关系数 ( $r$ )。对于非法定计量单位，采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数，如血压单位  $\text{mmHg}$  需用括号注明其与压力法定计量单位  $\text{kPa}$  之间换算关系 (  $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$  )；离心速率单位用  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  或  $\text{g}$ ，不用  $\text{rpm}$ 。

在一个组合单位符号内不用斜线，改用负幂次方表示，例如  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  不能写为  $\text{mg/kg/d}$  或  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母，如浓度  $C(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$ ，质量浓度  $\rho(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$ ，质量分数  $W$ ，体积分数  $V$ ；相对分子质量  $M_r$ ，相对原子质量  $A_r$ ；非物理量的单位 ( 如个、次、件、人等 ) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版 ( 人民军医出版社 2001 年出版 )。

——摘自本刊 2016 年投稿须知