

治疗上皮样肉瘤和滤泡性淋巴瘤的表观遗传药物——Tazemetostat

安鹏蛟^{1,2}, 杨莉萍^{2*}

1. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】 Tazemetostat(商品名:Tazverik)可选择性抑制组蛋白甲基转移酶 zeste 基因增强子同源蛋白 2 (EZH2), 由美国生物制药公司 Epizyme 和日本卫材株式会社共同开发, 先后于 2020 年 1 月和 6 月在美国加速审批上市, 用于治疗 16 岁及以上不可切除的转移性或局部晚期上皮样肉瘤患者及 EZH2 阳性复发或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者, 是首个针对这 2 种肿瘤的表观遗传药物。该药对多种恶性肿瘤有较好的疗效, 与其他抗肿瘤药物有协同效应, 但应警惕继发性恶性肿瘤的风险。

【关键词】 Tazemetostat; 上皮样肉瘤; 滤泡性淋巴瘤; 靶向药物; 甲基转移酶抑制剂; 新药评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)02-0017-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.004

The epigenetic targeted agent for epithelioid sarcoma and follicular lymphoma—Tazemetostat

AN Peng-jiao^{1,2}, YANG Li-ping^{2*}

1. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China;
2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

软组织肉瘤是一类非常罕见的恶性肿瘤, 约每 10 万人发生 4~6 例^[1], 而上皮样肉瘤(epithelioid sarcoma, ES)是其中更罕见的一类, 约占所有软组织肉瘤患者的 0.8%~2.8%^[1-2]。以往 ES 的主要治疗手段是手术切除, 但约 80% 的患者会局部复发^[3], 30%~50% 患者发生肺部或淋巴转移^[4-5], 即使进行辅助放化疗仍不能达到满意的治疗效果, 迫切需要为局部进展和转移患者开发有效疗法。滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是欧美最常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphomas, NHL), 约每 10 万人发生 3~5 例^[6-7]。该病生物学和分子基础相对较明确, 但其预后受患者异质性影响较大^[8], 病程中可能出现多次复发和缓解, 大约 20% 患者在目前一线治疗 2 年后会复发^[9]。因此需要为特定的患者研究合适的治疗方法。

多梳抑制复合物(polycomb repressive complex

2, PRC2)和酵母交配型转换/蔗糖不发酵复合物(switch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF)是参与染色质重塑的 2 种重要复合物, 在调控细胞自我更新和分化的表观遗传水平发挥作用, 并相互拮抗^[10]。PRC2 的活性依赖于其催化亚基 zeste 基因增强子同源蛋白 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2), 该蛋白具有甲基转移酶作用^[11], 介导组蛋白 H3 赖氨酸 27 (histone H3 lysine 27, H3K27)的甲基化。相互作用因子(integrase interactor 1, INI-1)是 SWI/SNF 的核心成分, 具有抗肿瘤作用, INI-1 缺失会破坏 SWI/SNF 功能, 引起 EZH2 作用失调, INI-1 缺失和 EZH2 突变均可能从多种通路驱动癌症发生^[11-12]。在临床中发现高达 90% 以上的 ES 患者存在 INI-1 缺失^[13-14], 而约 25% 的 FL 患者携带 EZH2 突变, 因此 EZH2 抑制剂成为了可能的治疗选择。

Tazemetostat(商品名:Tazverik)是由美国生物

*通信作者: 杨莉萍, E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

制药公司 Epizyme 和日本卫材株式会社共同开发的口服 EZH2 抑制剂^[15], 于 2020 年 1 月在美国加速审批上市, 用于治疗 16 岁及以上不可切除的转移性或局部晚期 ES 患者^[16], 这是全球首个专门用于治疗 ES 的药物。基于 Tazemetostat 在 FL 患者中的表现, 2020 年 2 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 接受了 Tazemetostat 用于治疗 FL 的补充申请^[17], 并于 6 月 18 日批准了该药在 EZH2 阳性复发或难治性 FL 成人患者中的新适应证^[18]。该药 2 项适应证的加速审批主要基于 2 项临床 II 期试验 NCT02601950^[19] 和 NCT01897571^[20]。本文对 Tazemetostat 的基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床疗效、安全性等方面进行综述, 为其临床应用提供参考。

1 基本信息及药理作用

Tazemetostat 分子式为 $C_{34}H_{44}N_4O_4$, 相对分子质量为 572.75, 其化学结构式见图 1。Tazemetostat 是强效 EZH2 选择性抑制剂, 对野生型 EZH2 的抑制常数为 2.5 nmol/L, 对 EZH1 也有一定抑制作用, 但对 EZH1 的半数最大抑制浓度 (IC_{50}) 约为 EZH2 的 36 倍, 对其他组蛋白甲基转移酶则几乎无抑制作用^[21]。体外实验结果显示, Tazemetostat 可有效抑制 INI-1 缺失的横纹肌肉瘤细胞内 H3K27 三甲基化, 选择性杀伤肿瘤细胞; 小鼠体内模型中, Tazemetostat 抑制横纹肌肉瘤生长, 使肿瘤呈剂量依赖性消退, 且停药后仍有持续抑制效应^[21]。类似的体外抗肿瘤作用同样在尤文氏肉瘤、多发性骨髓瘤、EZH2 突变型 NHL、前列腺癌以及 SWI/SNF 相关肌动蛋白依赖染色质调控因子亚家族 a 成员 2 (SWI/SNF related matrix associated actin dependent regulator of chromatin subfamily a member 2, SMARCA2) 和 SMARCA4 缺失的卵巢高钙血型小细胞癌 (small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type, SCCOHT) 的临床前研究中得到证实^[22-26]。但在体内外实验中 Tazemetostat 对儿童高级别胶质瘤、成神经管细胞瘤等颅内肿瘤无效^[27-29]。

Tazemetostat 联合 B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma 2, BCL-2) 蛋白抑制剂 Venetoclax 对弥漫性

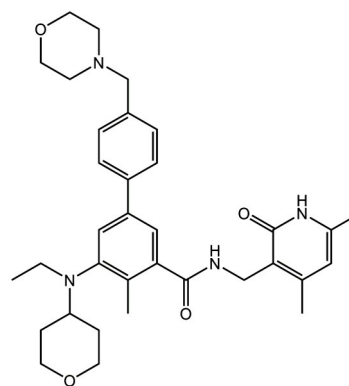


图1 Tazemetostat 的化学结构式

大 B 细胞淋巴瘤 (diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的协同作用^[30]、联合组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂对肝细胞癌、SCCOHT 的协同作用^[31-32]、联合赖氨酸特异性去甲基酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 抑制剂对急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的协同作用^[33] 在体内、体外实验中均有所证实。体外实验结果显示, Tazemetostat 与糖皮质激素 (地塞米松、泼尼松龙)、小分子免疫系统调节剂 (来那度胺、pomalidomide)、蛋白酶体抑制剂 (硼替佐米、伊沙佐米)^[25] 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 抑制剂 (dabrafenib 或 selumetinib) 具有协同抗肿瘤作用^[34]。

2 药物代谢动力学

Tazemetostat 片剂口服生物利用度约为 33%, 吸收迅速, 血药浓度达峰时间 (t_{max}) 中位数为 1~2 h^[35]。每次 800 mg, 每日 2 次的剂量下, 第 15 天血药浓度达到稳态, 最大血药浓度 (C_{max}) 几何平均数为 829 ng/mL, 给药后 0~12 h 血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-12h}) 几何平均数为 3340 ng·h·mL⁻¹, 平均蓄积比为 0.58^[16,35]。在每次 200~1600 mg、每日 2 次的剂量范围内, 单次给药和多次给药的 C_{max} 和 AUC_{0-12h} 均呈剂量依赖性增加^[35]。高脂饮食会减慢 Tazemetostat 的吸收, 但对药物分布和总体吸收量无明显影响^[36]。Tazemetostat 血浆蛋白结合率为 88%, 血液-血浆比为 0.73, 稳态时平均表观分布容积 (V_{ss}/F) 为 1230 L, 变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 46%^[16]。平均终末消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 3.1 h (CV=14%), 表观总清

除率(CL_{ss}/F)为274 L/h(CV=14%)。Tazemetostat经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A4代谢,同时也是CYP3A4的诱导剂,存在自身诱导,随着药物累积,给药第15天的 AUC_{0-12h} 仅为给药第1天的42%^[35]。服用单剂量Tazemetostat后第12天约排出94%药物,其中79%经粪便排出,15%经尿液排出^[16]。

体外研究结果显示,Tazemetostat在治疗浓度下不抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9和CYP2D6^[16];Tazemetostat是P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)底物,因此血脑屏障透过率较低,对颅内肿瘤效果较差^[37],这一点在动物体内实验中得到了验证^[24-26];Tazemetostat不是乳腺癌耐药蛋白、肾脏转运体有机阳离子转运体2、有机阴离子转运体3、多药及毒素外排转运体1、肝脏转运体有机阴离子转运蛋白1B1和有机阴离子转运蛋白1B3的底物^[16]。

年龄(16~91岁)、性别、种族(白人、黑人、亚洲人)、体重(37.3~173 kg)、轻度肝损伤[总胆红素>1~1.5倍正常值上限或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)>正常值上限]、肾损伤(包括终末期肾病)对Tazemetostat的药代动力学无影响^[16],针对中重度肝损伤患者的相关研究正在开展中(NCT04241835)。

3 临床疗效

Tazemetostat获批ES适应证主要基于EZH-202研究(NCT02601950)^[38]。该研究为多中心、开放标签、单臂Ⅱ期试验,62例INI-1缺失的局部晚期或转移性ES患者入组后接受每次800 mg、每日2次Tazemetostat,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。最终中位随访时间为14个月(0.4~31个月),疾病控制率(disease control rate, DCR)为26%,总缓解率(overall response rate, ORR)为15%(95%CI: 7%~26%),完全缓解率(complete response rate, CRR)和部分缓解率(partial response rate, PRR)分别为1.6%和13%,67%的患者缓解持续时间(duration of response, DOR)超过6个月,中位总生存期(overall survival, OS)为82.4周。

FL适应证获批基于一项开放标签、多中心临床Ⅱ期试验(NCT01897571)^[16,39],99例转移或复发性FL

患者每次服用800 mg Tazemetostat、每日2次,其中对95例患者进行了有效性评估,包括42例EZH2突变型患者和53例EZH2野生型患者,中位随访时间分别为36个月(32~39个月)和22个月(3~44个月)。EZH2突变组ORR为69%(95%CI: 53%~82%),中位DOR为10.9个月(95%CI: 7.2个月~无法评估上限);EZH2野生组ORR为34%(95%CI: 22%~48%),中位DOR为13.0个月(95%CI: 5.6个月~无法评估上限)。

此外,临床试验中Tazemetostat对于其他类型肿瘤也有治疗效果。一项Ⅰ期试验中,每日2次、每次520~900 mg/m²剂量下,46例患者中有1例ES患者、2例脊索瘤患者和1例非典型畸胎样横纹肌样瘤患者达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)^[40]。另一项Ⅰ期试验中21例B细胞NHL患者接受Tazemetostat治疗后,分别有3例和5例患者达到CR和PR^[35]。恶性间皮瘤患者Ⅱ期试验中,61例患者接受每次800 mg、每日2次Tazemetostat后评估疗效^[41],第12周时31例患者(51%)疾病得到控制,第24周时有15例患者(25%)疾病仍持续控制,有2例患者达到PR。

目前针对复发或难治性INI-1阴性肿瘤的适应证,Epizyme正在儿童群体中进行剂量扩大研究(NCT02601937)^[40]。此外,还在开展Tazemetostat单药治疗前列腺癌(NCT04179864)、卵巢癌或子宫内膜癌(NCT03348631)的临床试验,以及Tazemetostat联合阿替利珠单抗治疗FL(NCT02220842)^[42]、联合帕博利珠单抗治疗尿路上皮癌(NCT03854474)^[43]、联合化疗用于DLBCL^[44]或ES的相关试验。

4 安全性

上述EZH-202研究中ES成人患者对Tazemetostat耐受性良好^[38],最常见(发生率≥20%)的不良反应(adverse drug reaction, ADR)为疼痛(52%)、疲劳(47%)、恶心(36%)、呕吐(24%)和便秘(21%);37%患者发生了严重ADR,超过3%患者中发生的严重ADR为出血、胸腔积液、皮肤感染、呼吸困难、疼痛和呼吸窘迫;无药物相关死亡;34%患者因ADR中断用药,1例(2%)患者因情绪转变永久停药,1例(2%)患

者因食欲下降减量,中断用药的常见原因($\geq 3\%$ 患者)为出血、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高和AST升高。FL患者在NCT01897571试验^[39]中,最常见(发生率 $\geq 20\%$)的ADR为疲劳、上呼吸道感染、恶心、肌肉骨骼疼痛和腹痛;30%的患者发生严重ADR,包括健康恶化、腹痛、肺炎、脓毒血症和贫血等;分别有8%、28%和9%的患者因ADR永久停药、中断用药或减量;Ⅱ期试验(NCT02860286)^[41]中13例恶性间皮瘤患者无一因ADR停药,5例患者因ADR减量,疲劳、食欲下降、呼吸困难和恶心是最常见的ADR。

Tazemetostat的Ⅰ期试验(NCT02601937)^[40]结果显示,46例儿童患者中表现的安全性与成人相似,1例患者在每日2次、每次300 mg/m²的剂量下出现剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT),为4级呼吸困难和3级缺氧,但在其他剂量下(每日2次,每次240、400、520、700、900或1200 mg/m²)未发生DLT,ADR一般为轻到中度。儿童的Ⅱ期试验推荐剂量为每日2次、每次1200 mg/m²,高于成人剂量,这导致了更高的全身暴露^[40]。目前该试验正在进行剂量扩大研究,安全性数据尚待报告。需要注意的是,上述儿童试验中曾有1例患者出现了继发性淋巴瘤的严重ADR,导致FDA暂停了多项Tazemetostat临床试验。在慎重评估Epizyme提交的安全性和有效性数据后,FDA于2018年9月重启了相关试验招募^[45],但后期数据发现,每次服用800 mg Tazemetostat、每日2次的729例成人患者中,有0.7%的患者出现骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)或AML^[16]。继发MDS、AML等恶性肿瘤亦是FLⅡ期试验中导致永久停药的最常见原因^[16]。因此应警惕Tazemetostat导致继发性恶性肿瘤的风险。

动物研究显示,Tazemetostat可能导致胎儿骨骼发育异常,因此孕妇应尽量避免使用,育龄期女性应在服用该药期间及之后的6个月内采取避孕措施,育龄期男性也应在服用该药期间及之后的3个月内采取避孕措施^[16]。

5 用法与用量

Tazemetostat用于治疗16岁及以上不可切除的

转移性或局部晚期ES患者;EZH2突变且先前至少接受过2种全身治疗的复发或难治性FL成人患者;无满意替代方案的复发或难治性FL成人患者。推荐剂量为每次800 mg、每日2次,是否与食物同服均可。如果发生血小板 $< 50 \times 10^9/L$,或除中性粒细胞减少和贫血之外的3~4级ADR,则应停药直至恢复至ADR 1级或基线水平后,以每次600 mg、每日2次继续用药;如果再次出现3~4级ADR,应将剂量减为每次400 mg、每日2次;如果仍不能耐受,则应该永久停用。如果中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/L$,应停药直至中性粒细胞恢复至 $1 \times 10^9/L$ 或基线水平后恢复原剂量;如果再次或第3次发生中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/L$,停药后再用药应分别减量至每次600 mg、每日2次和每次400 mg、每日2次,第4次发生则应永久停用。如果血红蛋白 $< 80 g/L$,应停药直至恢复至1级或基线水平后继续原剂量或减量使用,但无需永久停药。

在与CYP3A抑制剂合用时,Tazemetostat应减量。若Tazemetostat原剂量为每次800 mg、每日2次,应减量至每次400 mg、每日2次;若原剂量为每次600 mg、每日2次,应减量至每次400 mg或200 mg、每日1次交替服用;若原剂量为每次400 mg、每日2次,应减量至每次200 mg、每日2次。

6 药物相互作用

由于Tazemetostat既是CYP3A的底物又是其诱导剂,CYP3A中等抑制剂氟康唑(每次400mg、每日1次)联合Tazemetostat(每次400mg、每日2次),可使Tazemetostat的AUC_{0-8 h}和C_{max}分别升高3.1倍和2.3倍^[16,22];Tazemetostat(每次800 mg、每日2次)可使CYP3A底物咪达唑仑的AUC_{0-12 h}和C_{max}分别降低40%和21%^[46]。因此应尽量避免Tazemetostat与CYP3A中、强抑制剂和诱导剂合用。Tazemetostat(每次800 mg、每日2次)可使CYP2C8底物瑞格列奈AUC_{0-8 h}和C_{max}分别升高80%和51%;与CYP2C19底物奥美拉唑合用,后者药代动力学参数几乎无变化,Tazemetostat的AUC_{0-8 h}和C_{max}分别升高26%和25%,但该影响无临床意义^[16,22]。

综上所述,Tazemetostat作为一种全新的表观遗传靶向药物,在目前批准的ES和FL 2种适应证中均

有较好疗效,在恶性间皮瘤和横纹肌肉瘤患者中也表现出一定效果,为软组织肉瘤和淋巴瘤的治疗带来了新的希望。目前还在继续开展联合用药及在其他病种中的临床试验,未来可能会开发更多适应证或联合治疗方案。在临床使用中,应警惕继发性恶性肿瘤的风险,密切关注患者发热、乏力等症状和血液学指标,其他安全性问题需要更多的研究来评估。

【参考文献】

- [1] Bessen T, Caughey G E, Shakib S, et al. A population-based study of soft tissue sarcoma incidence and survival in Australia: an analysis of 26 970 cases[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 63: 101590.
- [2] Touati N, Schöffski P, Litière S, et al. European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group experience with advanced/metastatic epithelioid sarcoma patients treated in prospective trials: clinical profile and response to systemic therapy[J]. *Clin Oncol*, 2018, 30(7): 448-454.
- [3] Levy A, Le Péchoux C, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1): 269-276.
- [4] Keung E Z, Chiang Y J, Voss R K, et al. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(1): 170-177.
- [5] Casanova M, Ferrari A, Collini P, et al. Epithelioid sarcoma in children and adolescents: a report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee[J]. *Cancer*, 2006, 106(3): 708-717.
- [6] Teras L R, Desantis C E, Cerhan J R, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(6): 443-459.
- [7] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): S83-S90.
- [8] Matasar M J, Luminari S, Barr P M, et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs[J]. *Oncol*, 2019, 24(11): e1236-e1250.
- [9] Casulo C, Byrtek M, Dawson K L, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 2516-2522.
- [10] Wilson B G, Wang X, Shen X, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(4): 316-328.
- [11] Italiano A. Role of the EZH2 histone methyltransferase as a therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 165: 26-31.
- [12] Mora-Blanco E L, Mishina Y, Tillman E J, et al. Activation of β -catenin/TCF targets following loss of the tumor suppressor SNF5[J]. *Oncogene*, 2014, 33(7): 933-938.
- [13] Sullivan L M, Folpe A L, Pawel B R, et al. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(3): 385-392.
- [14] Hornick J L, Dal Cin P, Fletcher C D M. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 542-550.
- [15] Eisai Co., Ltd. Statement regarding changes to strategic partnership with Epizyme, Inc. to discover, develop and commercialize anticancer therapies targeting EZH2 epigenetic enzyme[EB/OL]. (2015-03-12) [2020-06-17]. <https://www.eisai.com/news/pdf/enews201519pdf.pdf>.
- [16] U.S. Food and Drug Administration. Tazverik (tazemetostat) tablets, for oral use[EB/OL]. (2020-06-18) [2020-06-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213400s000lbl.pdf.
- [17] Epizyme, Inc. Epizyme announces FDA acceptance of new drug application for filing with priority review for TAZVERIK™ (tazemetostat) for the treatment of follicular lymphoma[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-06-18]. <https://epizyme.gcs-web.com/node/13411/pdf>.
- [18] FDA. FDA granted accelerated approval to tazemetostat for follicular lymphoma[EB/OL]. (2020-06-18) [2020-06-22]. <https://www.fda.gov/drugs/fda-granted-accelerated-approval-tazemetostat-follicular-lymphoma>.
- [19] Amengual J E, Schwartz G K, Inclan L, et al. Drug-drug interaction potential of EZH2 inhibitor tazemetostat (TAZ)[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(13): CT028.
- [20] Epizyme, Inc. Epizyme presents updated phase 2 data at the 2019 ASH annual meeting supporting planned tazemetostat NDA submission for follicular lymphoma[EB/OL]. (2019-12-07) [2020-06-17]. <https://epizyme.gcs-web.com/node/13256/pdf>.
- [21] Knutson S K, Warholc N M, Wigle T J, et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19): 7922-7927.
- [22] Chan-Penebre E, Armstrong K, Drew A, et al. Selective killing of SMARCA2- and SMARCA4-deficient small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cells by inhibition of EZH2: in vitro and in vivo preclinical models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(5): 850-860.
- [23] Knutson S K, Kawano S, Minoshima Y, et al. Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(4): 842-854.
- [24] Motwani V, Brach D, Pantano C, et al. Synergistic activity of tazemetostat in combination with androgen signaling inhibitors in preclinical models of prostate cancer demonstrates potential for clinical expansion[J]. *AACR*, 2019. Doi: 10.1158/1535-7163.
- [25] Drew A E, Motwani V, Campbell J E, et al. Activity of the EZH2 inhibitor tazemetostat as a monotherapy and in combination with multiple myeloma therapies in preclinical models[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13): 5060.
- [26] Pandya P H, Bailey B, Elmi A E, et al. Preclinical validation of EZH2 as a therapeutic target in pediatric Ewing's sarcoma

- [J]. Cancer Research, 2018, 78(13): 3180.
- [27] Wiese M, Schill F, Sturm D, et al. No significant cytotoxic effect of the EZH2 inhibitor tazemetostat (EPZ-6438) on pediatric glioma cells with wildtype histone 3 or mutated histone 3.3 [J]. Klin Padiatr, 2016, 228(3): 113-117.
- [28] Li X N, Qi L, Kogiso M, et al. Pediatric preclinical testing consortium evaluation of the EZH2 inhibitor tazemetostat in orthotopic PDX models of pediatric brain tumors [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15): 10551.
- [29] Kunigelis K E, Balakrishnan I, Venkataraman S, et al. Pharmacological inhibition of methyltransferase EZH2 in in vitro and in vivo models of medulloblastoma [J]. Child's Nervous System, 2017, 33(10): 1837.
- [30] Gibbs D, Van Besien H, Regan S, et al. Combined EZH2 and BCL2 inhibitors as precision therapy for genetically defined DLBCL subtypes [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S304.
- [31] Wang Y, Chen S Y, Colborne S, et al. Histone deacetylase inhibitors synergize with catalytic inhibitors of EZH2 to exhibit antitumor activity in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(12): 2767-2779.
- [32] Li D, Ding X, Li D, et al. A novel EZH2-dependent negative feedback loop of HIF1 alpha and HDAC6 promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC metastasis by inducing HMGB1 acetylation and translocation under hypoxia [J]. Gastroenterol, 2019, 156(6):1210-1211.
- [33] Wen S, Wang J, Liu P, et al. Novel combination of histone methylation modulators with therapeutic synergy against acute myeloid leukemia in vitro and in vivo [J]. Cancer Lett, 2018, 413:35-45.
- [34] Fu H, Cheng L, Sa R, et al. Combined tazemetostat and MAP-Ki enhances differentiation of papillary thyroid cancer cells harbouring BRAF(V600E) by synergistically decreasing global trimethylation of H3K27 [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6): 3336-3345.
- [35] Italiano A, Soria J C, Toulmonde M, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5): 649-659.
- [36] Suttle B, Smith S A, Waters N L, et al. The effect of food on the pharmacokinetics (pk) of tazemetostat in patients with cancer [J]. Cancer Res, 2016, 76(14):CT031.
- [37] Zhang P, De Gooijer M C, Buil L C, et al. ABCB1 and ABCG2 restrict the brain penetration of a panel of novel EZH2-inhibitors [J]. Int J Cancer, 2015, 137(8): 2007-2018.
- [38] Stacchiotti S, Schoffski P, Jones R, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients (pts) with epithelioid sarcoma (ES) (NCT02601950) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (Suppl 15): S11003.
- [39] Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma [J]. Blood, 2019, 134 (Suppl): S123.
- [40] Chi S, Fouladi M, Shukla N, et al. Phase 1 study of the EZH2 inhibitor, tazemetostat, in children with relapsed or refractory ini1-negative tumors including rhabdoid tumors, epithelioid sarcoma, chordoma, and synovial sarcoma [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17 (Suppl): S175.
- [41] Zauderer M G, Szlosarek P, Le Moulec S, et al. Phase 2, multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat as monotherapy in adults with relapsed or refractory (R/R) malignant mesothelioma (MM) with BAP1 inactivation [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 15): S8515.
- [42] Palomba M L, Cartron G, Popplewell L, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in combination with tazemetostat in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: primary analysis of a phase 1b study [J]. Hematol Oncol, 2019, 37: 517-519.
- [43] Meeks J J, Shilatifard A, Miller S D, et al. A pilot study of tazemetostat and MK-3475 (pembrolizumab) in advanced urothelial carcinoma (ETCTN 10183) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (Suppl 6): S607.
- [44] Sarkozy C, Morschhauser F, Dubois S, et al. A LYSA phase Ib study of tazemetostat (EPZ-6438) plus R-CHOP in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with poor prognosis features [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (13): 3145-3153.
- [45] Epizyme, Inc. Epizyme announces the U.S. Food and Drug Administration lifts partial clinical hold on tazemetostat clinical program [EB/OL]. (2018-09-24) [2020-06-21]. <https://epizyme.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/epizyme-announces-us-food-and-drug-administration-lifts-partial>.
- [46] Smith S, Suttle B, Waters N L, et al. The effect of tazemetostat on CYP3A-mediated metabolism of midazolam in patients with solid tumors [J]. Cancer Res, 2016, 76(Suppl 14): S29.

收稿日期:2020-06-15 本文编辑:任洁