

舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌 9 例报告

赵林海 王利辉 乔保平 马志远 王阳

doi:10.3870/j.issn.1674-4624.2010.02.004

【摘要】 目的 评价舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌的疗效和安全性。方法 转移性肾细胞癌患者 9 例,均为男性。年龄 27~79 岁(中位年龄 56 岁)。接受根治性肾切除术者 7 例,原发灶无法切除者 2 例。6 例曾接受免疫治疗。透明细胞癌 8 例,乳头状癌 1 例。转移灶部位:肺转移 3 例,肝转移 4 例,淋巴结转移 4 例,肾上腺转移 1 例,骨转移 1 例,脑转移 1 例,其中 4 例患者为多发转移。每例患者至少有 1 处可测量病灶,即目标病灶。治疗时间 3~15 个月。治疗方案:舒尼替尼 50 mg/d,连续服用 4 周后停药 2 周,6 周为一个周期,直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。结果 9 例均可评价疗效。其中完全缓解 1 例,部分缓解 3 例,疾病稳定 5 例。总缓解率为 44.4% (4/9),疾病控制率为 100%(9/9)。中位无进展生存时间 42 周(16~62 周)。常见不良反应有腹泻、乏力、手足综合征、白细胞减少、高血压。结论 舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌疗效显著,不良反应多为轻中度 1~2 级。

【关键词】 转移性肾细胞癌; 透明细胞癌; 舒尼替尼

Reports of sunitinib in the treatment of nine patients with metastatic renal cell carcinoma ZHAO Lin-hai, WANG Li-hui, QIAO Bao-ping, MA Zhi-yuan, WANG Yang. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Correspond author: WANG Li-hui, E-mail: wanglihui407@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **Methods** Seven patients with mRCC after radical nephrectomy and two patient with locally advanced renal cell carcinoma and unresectable primary renal tumor were eligible for this study. The pathological diagnosis of primary tumors were clear cell carcinoma in 8 patients, papillary carcinoma in 1 patient. The metastatic sites of all the patients included 3 in lung, 4 in liver, 4 in retroperitoneal nodes, 1 in adrenal gland, 1 in bone and 1 in brain. The regimen was oral intake of sunitinib (50 mg daily for 4 weeks, followed by 2 weeks off treatment, 4/2 schedule) until the disease progression or toxicity becoming intolerable. **Results** PD has not been observed in our group. 1 patient achieved CR, 3 patients achieved PR, in which 1 have its metastatic site in liver obvious shrinkage. 5 patients achieved SD, in which 2 have stable disease for more than 12 months. **Conclusions** Sunitinib was effective in both controlling tumor growth and relieving the symptoms associated with disease progression, and its toxicity was mild.

【Key words】 Metastatic renal cell carcinoma; Clear cell carcinoma; Sunitinib

转移性肾细胞癌预后较差,中位生存期为 6~12 个月,5 年生存率低于 10%^[1]。一个 III 期临床试验证实舒尼替尼能明显延长转移性肾癌患者的无进展生存时间^[2],同时显示出总生存时间上的优势。为了观察舒尼替尼治疗转移性肾癌的疗效及安全性,我院自 2008 年 5 月用舒尼替尼治疗转移性肾细

胞癌 9 例,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2008 年 5 月至 2009 年 7 月来我院治疗的晚期转移性肾细胞癌患者 9 例,均为男性。年龄 27~79 岁,中位年龄 56 岁。接受根治性肾切除术者 7 例,原发灶无法切除者 2 例。6 例曾接受免疫治疗。本组透明细胞癌 8 例,乳头状癌 1 例。转移灶部位:肺

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院泌尿外科
通讯作者:王利辉, E-mail: wanglihui407@126.com

转移 3 例,肝转移 4 例,淋巴结转移 4 例,肾上腺转移 1 例,骨转移 1 例,脑转移 1 例,其中 4 例患者为多发转移。每例患者具有至少 1 处可测量病灶。ECOG 评分均 0~1 分。

二、药物治疗方案

标准剂量:舒尼替尼 50 mg/d,连续服用 4 周后停药 2 周,6 周为一个周期,直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。

三、评定标准

开始治疗前及治疗后每 12 周评定 1 次。主要采用实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。采用螺旋 CT 为主要评价手段,要求层厚 5 mm,比较可测量病灶的最大径变化。对药物毒副作用评定标准参见美国国立癌症研究所(NCI)常见化疗毒副反应分级标准(NCI-CTCAE V3.0)。每 6 周随访患者的生命体征、体重、ECOG 评分。

结 果

9 例可评价疗效。本组患者治疗周期为 2~10 个,平均 6.6 个周期。开始治疗后每 12 周进行评定,目标病灶 CR 1 例(11.1%),PR 3 例(33.3%),SD 5 例(55.6%)。总缓解率为 44.4%(4/9),疾病控制率为 100%(9/9)。中位无进展生存时间 42 周(16~62 周)。1 例 CR 患者腹膜后淋巴结转移灶(最大径 15 mm 淋巴结)消失。3 例 PR 患者中 2 例肝转移灶明显缩小,治疗前病灶大小分别为 39 mm×17 mm、42 mm×20 mm,治疗后分别为 10 mm×5 mm、30 mm×12 mm;1 例左肾病灶由治疗前的 83.7 mm×36.4 mm 缩小至 72.3 mm×29.0 mm;与治疗前基线值相比,3 例 PR 患者缩小比率的平均值为 60%。5 例 SD 患者中目标病灶较前缩小,与治疗前基线值相比,缩小比率的中位值为 16%(6%~22%),且有 2 例疾病稳定已超过 12 个月。

治疗中常见不良反应有乏力 4 例、手足综合征 3 例、腹泻 3 例、食欲下降 3 例、白细胞减少 2 例、血小板减低 1 例、高血压 1 例、味觉异常 1 例。不良反应均为 1~2 级,对症治疗或停药间期可缓解,未出现 3~4 级不良反应,无因为不良反应而减少药物剂量或停止治疗。

讨 论

肾细胞癌是一种具有独特的分子发病机制的恶性肿瘤,其发病的分子机制涉及 VHL 肿瘤抑制复合物,由于基因突变导致其功能丧失,使下游

HIF1 α 、HIF2 α 积聚,致使血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等蛋白过表达,使肾细胞癌具有血管丰富的组织学特点^[3,4]。而舒尼替尼这种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,抑制靶点即是 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR- α 、PDGFR- β 、c-KIT、Flt3、CSF-1R 和 RET,从而发挥抗血管生成和抗肿瘤生长的双重作用^[5,6]。舒尼替尼的 II 期临床试验包括两项大规模试验,其中一项试验^[7]观察 63 例免疫治疗难以控制的转移性肾细胞癌患者,其中大多数患者(87%)经组织学证实为透明细胞癌。所有病例均给予舒尼替尼推荐用法(4/2 schedule)。结果有 25 例(40%)PR,3 个月时 27%的患者 SD,中位疾病进展时间为 8.7 个月,中位生存时间为 16.4 个月。另一项试验^[8]观察了 106 例免疫治疗失败的转移性肾细胞癌患者,均经病理证实为透明细胞癌,并已接受手术切除。结果有 36 例(34%)达 PR,中位疾病进展时间为 8.3 个月。在二线治疗方面,Rini 等^[9]报告了舒尼替尼治疗贝伐单抗治疗失败的转移性肾癌的 II 期临床试验结果,PR 为 23%、SD 为 57%、中位无进展生存期为 30 周,两药无交叉耐药性。舒尼替尼二线治疗细胞因子治疗失败的转移性肾癌的 II 期临床试验显示有效率为 45%,中位无进展生存期为 22.3 个月,2 年生存率为 48%^[10,11]。应用舒尼替尼治疗过程中常见的主要不良反应为乏力、手足综合征、腹泻、食欲下降、白细胞减少、血小板减低、高血压、味觉异常、口腔溃疡、甲状腺功能异常。不良反应均为轻中度 1~2 级,未出现 3~4 级不良反应及因不良反应而减少药物剂量或停止治疗。

Plantade 等^[12]和 Choueiri 等^[13]回顾性地评价了 53 例非透明细胞癌患者使用舒尼替尼或索拉非尼治疗的临床疗效,其中 40 例乳头状肾细胞癌中,舒尼替尼治疗组(12 例)中位无进展生存期为 11.9 个月,索拉非尼治疗组(28 例)中位无进展生存期为 5.1 个月,两组差异有统计学意义。本组中 1 例为乳头状肾细胞癌,服用舒尼替尼治疗后腹膜后淋巴结消失,达到了完全缓解。但本组研究病例较少,还有待于进一步的大量病例资料的研究分析。

美国国家综合癌症网络(NCCN)制定的 2008 年版《肾癌诊治指南》中推荐将舒尼替尼作为晚期肾癌的一线或二线治疗用药;推荐将索拉非尼作为部分患者的一线治疗或者所有患者的二线治疗用药;欧洲泌尿外科协会(EAU)制定的 2008 年版《肾细胞癌诊治指南》推荐将舒尼替尼用于低危及中危转移性肾癌患者的一线治疗;推荐将索拉非尼作为转

移性肾癌的二线治疗用药。

靶向治疗方案的出现为晚期肾癌带来了新的希望,已报道的舒尼替尼治疗晚期肾癌的临床疗效及安全性较传统免疫治疗方案有显著的进展^[14],但在靶向治疗方案的临床研究结果中存在的最大问题是 CR 率低,单用这些药物的益处有限,未来的努力方向是进一步研究各种靶向药物的作用机理、耐药机制、联合用药以及靶向药物与细胞因子及化疗药物的联合上,以提高治愈率。

参 考 文 献

[1] 王惠君,王海,李汉忠,等. 转移性肾癌的免疫化学疗法[J]. 中华外科杂志,2004,42(4):205-206.

[2] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *New Eng J Med*,2007,356(2):115-124.

[3] Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2004,10(18 Pt 2):6290S-6295S.

[4] 宋德刚,王哲海. 转移性肾细胞癌分子靶向治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2007,34(10):594-597.

[5] 王利辉,姜华龙,乔保平. 舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2009,29(2):217-222.

[6] Tobelem G. VEGF: a key therapeutic target for the treatment of cancer-insights into its role and pharmacological inhibition[J]. *Targ Oncol*,2007,2(3):153-164.

[7] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor re-

ceptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(1):16-24.

[8] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *JAMA*,2006,295(21):2516-2524.

[9] Rini BI, George DJ, Michaelson MD, et al. Efficacy and safety of sunitinib malate (SU11248) in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18S):4522.

[10] 毕新刚,马建辉. 肾癌靶向治疗临床研究现状[J]. 中国处方药,2008,10(79):76-79.

[11] Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(16S):4508.

[12] Plantade A, Choueiri TK, Escudier B, et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(18S):5037.

[13] Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(1):127-131.

[14] Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors [J]. *J Clin Oncol*,2007,25(18S):5024.

(收稿日期:2010-03-06)
(本文编辑:熊钰芬)

《现代泌尿生殖肿瘤杂志》专题研讨会征文通知

为了及时报道国内外泌尿及生殖系肿瘤领域先进的科研成果和发展动态,为国内外泌尿及生殖肿瘤学术交流提供一个平台,《现代泌尿生殖肿瘤杂志》编委会定于2010年10月29~31日在湖北省武汉市召开泌尿及男生殖肿瘤专题研讨会。会议将围绕泌尿及男生殖肿瘤领域的新进展以及诊治经验进行广泛的学术交流。届时将邀请国内外著名专家作专题讲座,并开展广泛的专题讨论、病例分析和论文交流等学术活动。热诚欢迎全国泌尿外科医师参加本次会议,并积极投稿。现将会议有关事宜通知如下:

1. 征文内容:泌尿及男生殖肿瘤领域的新理论、新业务、新技术以及临床实践中的诊治经验和实验研究的新成果等,所征优秀文章我们将在《现代泌尿生殖肿瘤杂志》上择期发表。
2. 会议征文提供论文中文摘要即可,字数400~600字,格式统一为“目的、方法、结果、结论”四段论结构。投稿截至时间为2010年7月30日。稿件可以采用邮寄方式,投稿地址为:武汉市航空路13号《现代泌尿生殖肿瘤杂志》编辑部 陈忠 熊钰芬 收(邮编:430030);也可采用电子邮件投稿(推荐投稿方式),投稿 E-mail 地址为:CURO@vip.163.com。
3. 会议期间将同时举办中意马可波罗泌尿外科学会前列腺癌专题研讨会。
4. 联系人:陈忠 徐汉玲 电话:(027)83692502 传真:(027)83692502

《现代泌尿生殖肿瘤杂志》编辑部
2010年4月