

依维莫司二线治疗转移性肾细胞癌的疗效及 安全性观察:单中心 7 例报告

张帆¹ 郭刚¹ 何学酉¹ 丁华¹ 张旭¹

[摘要] 目的:评价依维莫司二线治疗转移性肾细胞癌的疗效和安全性。方法:2010 年 6 月~2010 年 12 月,7 例转移性肾细胞癌患者接受依维莫司治疗,男 4 例,女 3 例,年龄 40~74 岁,平均 56.5 岁。5 例不能耐受血管内皮生长因子(VEGF)靶向治疗,2 例为 VEGF 靶向治疗过程中病情进展。既往接受索拉非尼治疗 3 例,帕唑帕尼治疗 4 例。7 例患者均接受口服依维莫司 10 mg 每日 1 次的治疗。结果:随访时间截至目前 42~48 个月,中位时间 45.5 个月。根据 RECIST 标准,最佳疗效评价显示疾病稳定(SD)6 例(85.71%),疾病进展(PD)1 例(14.29%),无完全缓解(CR)及部分缓解(PR)病例。疾病控制率(DCR)为 85.71%,中位无进展生存期(PFS)为 6.0 个月(95%CI: 4.4~7.6 个月)。不良反应多为 1~2 级;3 级不良反应包括非感染性肺炎 1 例、贫血 1 例、血糖升高 1 例、GGT 升高 1 例;4 级不良反应为重度贫血 1 例。通过对症治疗及药物剂量调整,不良反应大多可以控制并耐受。结论:依维莫司二线治疗转移性肾细胞癌具有较好的疾病控制率,大多数患者可以从治疗中获益,药物不良反应可控。

[关键词] 肾细胞癌;肿瘤转移;依维莫司

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.10.010

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A

Efficacy and safety of everolimus in the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a single center report of seven cases

ZHANG Fan GUO Gang HE Xueyou DING Hua ZHANG Xu

(Department of Urology, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China)

Corresponding author: ZHANG Xu, Email: xzhang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of everolimus in the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **Method:** From Jun. 2010 to Dec. 2010, seven patients with mRCC were treated with everolimus, including four males and three females. The average age was 56.5 (range, 40-74) years old. Five of them were intolerant to vascular endothelial growth factor (VEGF) targeted therapy, and two of them progressed during VEGF targeted therapy. Three patients had previously received sorafenib targeted therapy, and four patients had previously received pazopanib targeted therapy. All seven patients were given everolimus 10 mg daily. **Result:** Follow-up period was 42-48 months, and median follow-up period was 45.5 months. According to RECIST, six patients (85.71%) achieved stable disease (SD), one patient (14.29%) demonstrated progression disease (PD), and no patient achieved complete response (CR) or partial response (PR). Disease control rate (DCR) was 85.71%. Median progression-free survival was 6.0 months (95%CI: 4.4-7.6 months). The most common adverse events were grade 1-2. Grade 3 adverse events included non-infectious pneumonia (one patient), anaemia (one patient), hyperglycaemia (one patient), and elevated GGT (one patient). Grade 4 adverse event was serious anaemia (one patient). Most adverse events were ameliorated by giving the dose adjustment and symptomatic treatment. **Conclusion:** Everolimus has a better disease control rate in the second-line treatment of patients with mRCC. Most of patients can benefit from the treatment, and drug-related adverse events could be effectively controlled.

Key words renal cell carcinoma; neoplasm metastasis; everolimus

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称肾癌,是肾脏最常见的恶性肿瘤类型,占肾脏恶性肿瘤的 80%~90%,占全部成人恶性肿瘤的 2%~3%^[1]。虽然局限性肾癌患者接受外科手术后大多能得到治愈性治疗,但仍有 20%~30%的患者在

诊断时已发生肾外转移,局限性肾癌术后 1~2 年内也约有 20%~30%的患者发生转移^[2]。转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者的 5 年总存活率不到 10%。近年来,国际上主要的临床指南均推荐以索拉非尼、舒尼替尼为代表的血管内皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI)用于 mRCC 的治疗。对索

¹解放军总医院泌尿外科(北京,100853)

通信作者:张旭,E-mail: xzhang@tjh.tjmu.edu.cn

拉非尼、舒尼替尼治疗失败的病例,推荐以依维莫司(Everolimus)为代表的 mTOR 抑制剂进行二线治疗。目前国内关于依维莫司二线治疗 mRCC 报道较少。我院 2010 年 6 月~2010 年 12 月共对 7 例 mRCC 患者行依维莫司治疗,现对其疗效进行总结,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:经病理组织学确诊的 mRCC 患者,年龄≥18 岁;既往接受血管内皮生长因子(VEGF)靶向治疗过程中不能耐受药物不良反应或于治疗中或治疗后 6 个月内出现肿瘤进展的患者;按照 RECIST 评价标准至少有 1 处可测量病灶;Karnofsky 体力状态(KPS)≥70%;具有充分骨髓造血功能、肝功能、肾功能的患者;脑转移患者经评估神经系统稳定,且不需皮质激素治疗;签署书面知情同意书。排除标准:4 周内接受过化疗、免疫治疗、放疗或其他靶向药物(包括舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿西替尼)治疗的患者;既往接受过依维莫司或其他 mTOR 抑制剂的患者;对依维莫司或其他雷帕霉素类似物(西罗莫司、坦罗莫司)过

敏的患者;长期或全身使用皮质类激素或其他免疫抑制剂的患者;HIV 血清阳性的患者;患有重度 and/或控制不佳的疾病,如不稳定型心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、心律失常、高胆固醇血症、糖尿病、重度感染及肝硬化等。

共 7 例患者接受依维莫司治疗,男 4 例,女 3 例;年龄 40~74 岁,平均 56.5 岁;KPS 评分 71~85 分,平均 80.14 分;BMI 18.91~26.08 kg/m²,平均(23.65±2.36) kg/m²。所有患者均经病理证实为肾透明细胞癌,其中接受根治性肾切除术 4 例,肾部分切除术 3 例。病理结果显示 Fuhrman II 级 6 例,Fuhrman III 级 1 例;所有患者入组前均接受过 VEGF 靶向治疗,其中索拉非尼治疗 3 例,帕唑帕尼治疗 4 例,7 例患者中 5 例不能耐受 VEGF 靶向治疗,2 例 VEGF 靶向治疗过程中出现病情进展(表 1)。

7 例患者转移病灶累计发生部位包括:肺转移 3 例,对侧或同侧肾脏转移 2 例,肝脏转移 1 例,骨转移 1 例,肾周组织转移 1 例,锁骨上淋巴结转移 2 例,肺门淋巴结转移 2 例,纵隔淋巴结转移 2 例,腹膜后淋巴结转移 1 例,腹壁皮下转移 1 例。

表 1 患者一般情况

序号	性别	年龄/岁	KPS 评分	病理来源	手术方式	病理类型	分级	既往治疗	入选原因
1	男	74	71	手术	部分切除	透明细胞癌	Fuhrman II	索拉非尼	肿瘤进展
2	男	74	79	手术	根治切除	透明细胞癌	Fuhrman II	索拉非尼	不能耐受
3	男	55	82	手术	根治切除	透明细胞癌	Fuhrman II	帕唑帕尼	不能耐受
4	女	70	77	手术	部分切除	透明细胞癌	Fuhrman II	帕唑帕尼	不能耐受
5	男	50	84	手术	根治切除	透明细胞癌	Fuhrman II	帕唑帕尼	肿瘤进展
6	女	50	83	手术	部分切除	透明细胞癌	Fuhrman II	帕唑帕尼	不能耐受
7	女	40	85	手术	根治切除	透明细胞癌	Fuhrman III	索拉非尼	不能耐受

1.2 治疗方法

依维莫司 10 mg 口服,每日 1 次,餐前或餐后(低脂肪餐)服用。治疗期间根据不良反应严重程度以及与依维莫司的相关性进行剂量调整或暂停用药。剂量调整可从初始剂量降低至 5 mg 口服,每日 1 次或进一步降低至 5 mg 口服,隔日 1 次。患者从第 1 个疗程第 1 天开始,每日口服依维莫司治疗,直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

1.3 疗效评定标准及观察指标

患者首次口服依维莫司前进行基线评价,内容包括:影像学检查(CT 或 MRI)、Karnofsky 体力状态评分、生命体征、血常规、生化全套、乙肝及丙肝检查。开始治疗后每 4 周进行随访,内容包括:Karnofsky 体力状态评分、生命体征、血常规、生化全套、乙肝及丙肝检查。疗效评定采用实体瘤疗效评价标准(RECIST),手段包括 CT 和 MRI,第 1 年内每 8 周(±2 周)评价 1 次,以后每 12 周(±2

周)评价 1 次。药物不良反应评定采用美国国家癌症研究所不良事件常用毒性标准(NCI-CTCAE) V3.0,每 4 周进行 1 次安全性评价并分级。

2 结果

2.1 客观疗效

7 例患者目前均终止治疗,无继续用药病例。1 例患者治疗 10 天后自行停药,其余 6 例治疗时间均超过 8 周。治疗时间 0.33~12.13 个月,中位治疗时间 2.17 个月。截至目前随访 42~48 个月,中位时间 45.5 个月。治疗 8 周时评价:接受治疗患者 6 例,无完全缓解(CR)、部分缓解(PR)病例,疾病稳定(SD)5 例,疾病进展(PD)1 例。治疗 16 周时评价:接受治疗患者 3 例,无 CR、PR、PD 病例,SD 3 例。治疗 24 周时评价:接受治疗患者 2 例,无 CR、PR 病例,SD 1 例,PD 1 例。治疗 48 周时评价:接受治疗患者 1 例,无 CR、PR、PD 病例,SD 1 例。最佳疗效评价显示:SD 6 例(85.71%),

PD 1 例(14.29%),无 CR 及 PR 病例。疾病控制率(DCR)为 85.71%。7 例患者中 3 例因肿瘤晚期多器官功能衰竭最终死亡。中位无进展生存期(PFS)为 6.0 个月(95%CI: 4.4~7.6 个月),见图 1,中位总生存期(OS)尚未达到。

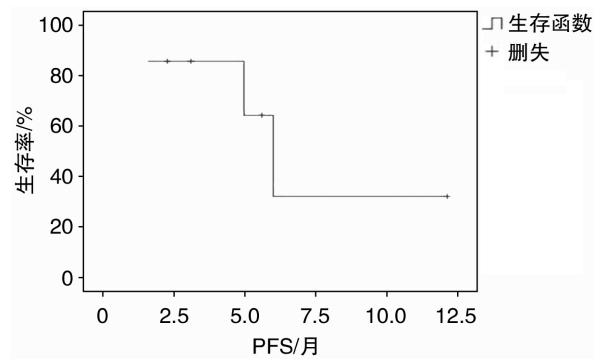


图 1 无进展生存曲线(Kaplan-Meier 法)

2.2 不良反应

7 例患者每人均出现至少 1 项药物相关不良反应(表 2),最常见的依次为咳嗽(85.71%)、发热(71.43%)、口腔溃疡(57.14%)、乏力(57.14%)、腹泻(42.86%)、恶心(42.86%)、皮疹/皮炎(42.86%)。常见实验室检查异常包括:血糖升高(71.43%)、甘油三酯升高(57.14%)、贫血(57.14%)、碱性磷酸酶升高(42.86%)、血钙下降(42.86%)。大多数不良反应为 1~2 级,予对症治疗或调整药物剂量后不良反应可控制并耐受。3 级不良反应中:非感染性肺炎 1 例,予暂停药物治疗,后患者因多器官功能衰竭死亡;贫血 1 例,予暂停药物治疗后恢复至 1 级水平,后恢复治疗;血糖升高 1 例,予降糖药物治疗后血糖恢复正常;GGT 升高 1 例,予暂停药物治疗后恢复至 1 级水平并继续治疗,8 周后再次出现 GGT 升高达 3 级,予中断药物治疗。4 级不良反应 1 例,患者治疗第 6 周出现重度贫血(HGB 58 g/L),予中断药物治疗,经积极输血后血红蛋白恢复至 1 级水平。

3 讨论

转移性肾癌对放、化疗均不敏感,既往以白介素和干扰素为主的细胞因子治疗效果并不理想^[3]。近年来,以舒尼替尼、索拉非尼、贝伐单抗为代表的分子靶向药物相继问世并取得了令人瞩目的临床效果。研究表明 mTOR 是肾癌的有效靶点^[4,5],活化的 mTOR 磷酸化并激活 p70S6 激酶,导致包括 HIF 在内某些特定蛋白质的翻译。HIF 的活化使其下游基因如 VEGF、EGFR、PDGF、TGF- α 过表达,进而促进肿瘤血管生成,提高血管通透性,导致肿瘤细胞增殖。此外,活化的 mTOR 还能通过磷酸化 4E 结合蛋白-1(4E binding protein-1, 4E-

表 2 药物相关不良反应(n=7)

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	百分比/%
全身性疾病					
乏力	4				57.14
发热	5				71.43
眼睑水肿	1				14.29
牙龈疼痛	1				14.29
眼干涩	1				14.29
呼吸系统					
咳嗽	6				85.71
鼻衄	1				14.29
非感染性肺炎	1		1		28.57
消化系统					
呕吐	2				28.57
腹泻	3				42.86
恶心	3				42.86
口腔溃疡	3	1			57.14
心血管系统					
心悸	1				14.29
神经系统					
听力下降	1				14.29
皮肤					
皮疹/皮炎	2	1			42.86
实验室检查					
贫血	1	1	1	1	57.14
低蛋白血症	1				14.29
血糖升高	4		1		71.43
GGT 升高	1		1		28.57
碱性磷酸酶升高	2	1			42.86
血钙下降	3				42.86
总胆固醇升高	1				14.29
甘油三酯升高	3	1			57.14
谷丙升高	1				14.29
谷草升高	1				14.29
乳酸脱氢酶升高	2				28.57
肌酐升高	2				28.57
血钾下降	1				14.29
淋巴细胞减少	1				14.29

BP1)活化真核细胞起始因子-4(eukaryotic initiation factor-4, eIF-4)的 E 亚单位,从而刺激某些编码细胞周期调控的 mRNA(如 c-myc 和 cyclin D1)的翻译。依维莫司作为一种口服的 mTOR 抑制剂具有直接抑制肿瘤细胞生长增殖所必须的蛋白质合成以及抑制新生肿瘤血管形成的双重作用。2009 年 FDA 正式批准该药作为转移性肾癌患者的二线治疗用药。

国外一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(RECORD-1)显示^[6]:治疗组最佳总体疗效为 SD(63%),PR 患者为 1%。与安慰剂组相比,治疗组 PFS 明显延长(4.0 个月 vs 1.9 个月, P<0.01)。常见的不良反应包括口腔溃疡(40%)、无

力(18%)、疲乏(20%)、皮疹(25%)、腹泻(17%)、食欲减退(16%)、恶心(15%)、呕吐(12%)以及咳嗽(12%)等。实验室检查方面常见的有贫血(91%)、总胆固醇升高(76%)、甘油三酯升高(71%)、肌酐升高(42%)、转氨酶升高(21%~37%)等。此外,治疗组还出现了与雷帕霉素及其衍生物治疗相关的非感染性肺炎(8%)。

另一项依维莫司扩大临床试验(REACT)结果显示^[7]:治疗组最佳总体疗效为 SD(51.6%),PR 患者占到了 1.7%,无 CR 病例。常见不良反应包括贫血(14.8%)、口腔溃疡(10.1%)、呼吸困难(8.5%)、乏力(8.5%)、非感染性肺炎(6.1%)、血糖升高(5.7%)、肺炎(5.2%)。最常见的 3~4 级不良反应为贫血(13.4%),疲劳(6.7%)和呼吸困难(6.5%)。

我们观察到的不良反应种类与 RECORD-1 和 REACT 试验报道相似,大多数为 1~2 级,经对症治疗或调整药物剂量后可控制并耐受。3 级不良反应包括非感染性肺炎(1 例)、贫血(1 例)、血糖升高(1 例)、GGT 升高(1 例)。值得说明的是,非感染性肺炎占有一定比例,RECORD-1 试验为 8%,REACT 试验为 6.1%,本研究中非感染性肺炎发生率为 28.57%,其中 1 级 1 例,3 级 1 例。其原因可能为依维莫司既往作为一种免疫抑制剂应用于器官移植中,恶性肿瘤患者自身处于高分解代谢状态,长期应用该药降低了机体免疫力。

本研究最佳疗效评价 SD 6 例(85.71%),PD 1 例(14.29%),最佳总体疗效以 SD 为主,这与 RECORD-1 试验和 REACT 试验一致。本研究无 CR 及 PR 病例,考虑原因有以下几点:①依维莫司主要通过直接抑制肿瘤细胞生长增殖所必须的蛋白质合成和抑制新生肿瘤血管形成达到治疗目的,对已形成的肿瘤血管和已经合成的蛋白质而言则没有作用,因此,治疗效果以病灶稳定为主,而非缩小病灶。②恶性肿瘤属于进展性疾病,晚期肾癌治愈本身就很困难。③中国与西方患者存在人种差异。④本组病例数过少。本组 7 例患者中位无进展生存期(PFS)为 6.0 个月(95%CI: 4.4~7.6 个月),结果略高于 RECORD-1 试验的 4.0 个月(95%CI: 3.7~5.5 个月),考虑原因可能为:①中

国人种与欧美人种差异所致;②纳入病例数量较少。

综上所述,依维莫司治疗不能耐受 VEGF 靶向治疗或 VEGF 靶向治疗期间或治疗后病情进展的单中心转移性肾细胞癌患者具有较好的疾病控制率,最佳总体疗效以 SD 为主,大多数患者可以从治疗中获益,药物不良反应可控。但由于纳入病例数少,本研究结果不能代表所有中国人群,因此需增加病例数并延长随访时间以客观的反映中国 mRCC 患者应用依维莫司治疗的总体疗效及药物不良反应。

[参考文献]

- 1 Cohen H T, McGovern F J. Renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2477-2490.
- 2 Sandock D S, Seftel A D, Resnick M I. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage[J]. J Urol, 1995, 154(1): 28-31.
- 3 McDermott D F, Regan M M, Clark J I, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1): 133-141.
- 4 Thomas G V, Tran C, Mellinohoff I K, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer [J]. Nat Med, 2006, 12(1): 122-127.
- 5 Brugarolas J B, Vazquez F, Reddy A, et al. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and -independent pathways[J]. Cancer Cell, 2003, 4(2): 147-158.
- 6 Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial [J]. Lancet, 2008, 372(9637): 449-456.
- 7 Grünwald V, Karakiewicz P I, Bavybek S E, et al. An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(3): 324-332.

(收稿日期:2015-01-20)