

舒尼替尼在晚期肾细胞癌治疗中的运用

鲜鹏¹ 李元¹ 周宏¹ 罗宏¹ 刘南¹ 戴君勇¹

[摘要] 目的:探讨苹果酸舒尼替尼对晚期肾细胞癌治疗的安全性和有效性。方法:晚期肾细胞癌患者 22 例,男 18 例,女 4 例,平均年龄 56 岁,均为转移性或难以手术的肾细胞癌患者。采用舒尼替尼治疗,其中 18 例为一线治疗,4 例为二线治疗。均为单一服药,口服 50 mg/d,每 4 周停药 2 周者 16 例;口服 37.5 mg/d,连续服药者 6 例。持续用药至肿瘤进展或出现不可耐受的并发症。以 6 周为 1 个治疗周期,至少每 2 个治疗周期进行疗效评价。结果:1 例患者服药不足 2 周期内死亡,可评价病例 21 例。部分缓解 6 例(28.6%),疾病稳定 13 例(61.9%),疾病进展 2 例(9.5%),无完全缓解病例。常见的不良反应包括手足皮肤反应、皮疹、疲劳乏力、骨髓抑制、味觉变化等。结论:舒尼替尼治疗晚期肾癌患者效果确切,不良反应多数可控制,但对于 KPS 评分较低,一般情况差,肿瘤负荷大的患者,运用时需慎重。

[关键词] 肾细胞癌;肿瘤转移;舒尼替尼

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)07-0495-03

Clinical study of sunitinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

XIAN Peng LI Yuan ZHOU Hong LUO Hong LIU Nan DAI Junyong

(Department of Urology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing, 400030, China)

Corresponding author: LI Yuan, E-mail: 2626liyuan@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of sunitinib for patient with advanced renal cell carcinoma. **Method:** The clinical data of 22 patient with advanced renal cell carcinoma reviewed. 18 were males and 4 were females, the average age was 56 years. All the patient were diagnosed as advanced renal carcinoma. Sunitinib was used as first-line treatment for 18 cases, while second-line treatment for 4 cases. 16 patients took 50 mg orally once daily for 4 weeks, followed by 2 weeks off, and 6 patients took 37.5 mg daily continuously, until intolerance or disease progression occurred. Every 6 weeks was a cycle and imaging examination scan was used to evaluate the efficacy every 2 cycle. **Result:** One patient died before 2 cycle. 21 patient could be evaluated the efficacy. CR 0 case, PR 6 cases, SD 13 cases, PD 2 cases. The common side effects included hand-foot skin reaction, rash, lassitude, arrest of bone marrow, taste sense, etc. **Conclusion:** Sunitinib has definitive efficacy for patients with advanced renal cell carcinoma. Most side effects were controllable. But it should be cautious when using sunitinib for patient with low Karnofsky score, huge tumor load and general circumstance bad.

Key words renal cell carcinoma; neoplasm metastasis; sunitinib

肾癌(renal carcinoma)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,约占成人恶性肿瘤的 2%~3%^[1]。手术治疗是肾癌的主要治疗方式,但约 25% 的患者术后出现转移,且部分肾癌患者发现时已有转移或不能手术^[2],此类患者预计生存时间在 11 个月左右。舒尼替尼作为新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂,自 2006 年开始用于治疗晚期肾细胞癌,使晚期肾癌患者生存时间明显提高^[3,4]。总结舒尼替尼治疗晚期肾癌的临床经验,我们回顾性分析近 4 年来应用舒尼替尼治疗 22 例晚期肾癌患者的临床资料,探讨其对晚期肾癌的疗效及安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 22 例,男 18 例,女 4 例,平均年龄 56(39

~74)岁。其中服药之前接受根治性肾切除者 16 例,术后发生肿瘤复发和转移,发生复发和转移的时间为手术后 4~38 个月;4 例患者发现肾癌时已有远处转移,行患肾切除术;2 例患者因一般情况差不能耐受手术或肿瘤巨大伴下腔静脉瘤栓难以手术,行肿瘤穿刺活检证实为肾癌。所有患者中 21 例为透明细胞癌,1 例为乳头状细胞癌。患者至少有 1 处>10 mm 的可测量病灶。多发转移性病灶者 17 例,单一转移灶者 5 例。其中肺转移 13 例,骨转移 6 例,远处淋巴结转移 4 例,肾区局部转移 3 例,皮下软组织转移 2 例,腹膜后及腹腔内转移者 2 例,脑转移 1 例,肝转移 1 例,皮肤转移 1 例。根据 NCCN 推荐的 MSKCC 晚期肾癌预后评分 18 例为中低危患者,4 例为高危患者。Karnofsky 体能状态评分 19 例>80 分,另外 3 例 Karnofsky 体能状态评分在 40~50 分。

¹重庆市肿瘤研究所泌尿外科(重庆,400030)

通信作者:李元, E-mail: 2626liyuan@sina.com

1.2 治疗方法

16 例患者接受根治性肾切除术后发生复发和转移,其中 4 例术后曾接受细胞因子治疗,1 例发生转移后曾接受细胞因子治疗失败;4 例患者发现肾癌时已有转移病灶,行肾切除术后接受舒尼替尼治疗;2 例患者行肾穿刺活检术后接受舒尼替尼治疗。

给药方式均为单用舒尼替尼口服治疗,18 例为每日 50 mg 一次顿服,每服药 4 周停药 2 周。其中 2 例患者在服药期间出现 3 级骨髓抑制反应后改为 37.5 mg 一次顿服连续服药;4 例患者直接每日 37.5 mg 一次顿服连续服药。持续用药至肿瘤进展或出现不可耐受的并发症。

1.3 疗效评定标准及不良反应控制

患者服药之前进行影像学检查评价,开始服药后每 2 个服药周期(12 周)至少进行一次影像学评价。应用实体瘤评价标准(RECIST)^[5]评价疗效。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。患者服药期间每 2 周复查血常规,每 4 周复查肝、肾功能及生化全套 1 次,药物不良反应评定标准按照不良事件通用术语标准(CTCAE)v3.0 标准进行评估,出现 1~2 级不良反应时主要为对症处理,出现 3 级以上不良反应者立即停药,进行治疗至不良反应恢复至 2 级以下时恢复用药,恢复用药为原剂量或减量至 37.5 mg。

2 结果

2.1 客观疗效

1 例患者服药 4 周后出现血小板降低,肝功能损害,甲状腺功能减退,停药 3 周后死亡,未达到 2 周期评估时间,其余 21 例患者服药均超过 2 个周期,平均服药时间 49(16~137)周。最佳疗效评价:部分缓解 6 例(14.3%),疾病稳定 13 例(85.7%),进展 2 例,无完全缓解病例。随访截止至 2012 年 5 月,死亡 6 例(疾病进展致死亡 3 例),疾病进展后停药 3 例,出现严重并发症停药 1 例,目前仍在继续服药者 12 例,部分缓解 5 例,疾病稳定 7 例,最长 1 例服药时间 29 个月。中位生存期及中位无进展生存期尚未达到。

2.2 不良反应

最常见的不良反应为手足皮肤反应及皮疹,本组发生 19 例(86.4%),均为 1~2 级,多在每周服药 3~4 周后出现,停药期间均有好转。其余较常见的不良反应包括血压升高(8/22)、味觉变化(6/22)、食欲减退(5/22)、乏力(5/22)、甲状腺功能减退(4/22)、腹泻(4/22)、肝功能损害(3/22)、脱发(2/22)等。出现 1~2 级不良反应者未暂停服药,也未减少服药剂量,经对症处理后均可缓解并继续接受治疗。

3 级不良反应包括骨髓抑制 1 例,患者服药 16

周后出现全血细胞降低,停药后对症治疗无明显好转,致多器官功能衰竭死亡。血小板减少(3 级)者 3 例,停药加对症治疗后至回升至基本正常后继续服药,其中 2 例再次出现血小板下降(3 级),再次停药后,改为每日 37.5 mg 一次顿服后,血小板未再明显下降。其他的 3 级不良反应还有白细胞降低 2 例,手足皮肤反应 2 例,上消化道严重出血 1 例,心功能衰竭 1 例。

3 讨论

舒尼替尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤和抗血管生成的双重作用(包括 VEGF1、VEGF2、VEGF3,血小板源生长因子 α 、 β , C-kit、RET、Flt3 多个靶点)。已经有众多临床研究证实舒尼替尼治疗晚期肾细胞瘤的有效性和安全性^[6]。欧洲泌尿外科学会及美国国立癌症综合网络(EAU/NCCN)指南均 1 类推荐舒尼替尼用于晚期肾癌的一线治疗。本组患者中部分缓解(PR)6 例,疾病稳定(SD)13 例,客观反应率 28.5%,疾病控制率 90.5%。随着随访时间延长,4 例患者出现进展,其中 3 例评价为疾病稳定者进展,进展时间分别在服药后 28 周、36 周及 42 周。1 例评价为部分缓解者出现进展,为服药 24 周后新增骨转移病灶。

本组部分缓解 6 例,其中 4 例为肺转移病灶,2 例为肾区复发灶及淋巴结转移病灶。随访截止时疾病进展 6 例,其中 4 例服药前存在骨转移,1 例为服药后新增骨转移灶。对于舒尼替尼治疗的晚期肾癌患者,存在骨转移病灶似乎为预后不良的预测因子,在一个多中心回顾性研究中,76 例伴骨转移的肾癌患者与 147 例无骨转移的晚期肾癌患者,均接受舒尼替尼治疗,无进展生存期在伴骨转移患者中为 8.2 个月,而无骨转移患者中为 19.1 个月,存在明显差异,我们认为骨转移是舒尼替尼治疗中预后不良的预测因子^[7];但在某些案例报道中,舒尼替尼对于肾癌骨转移病灶同样有效^[8]。舒尼替尼对于不同部位的转移性病灶效果可能确实存在差异,但尚需要进一步的研究证实。

本组患者至目前死亡 6 例,其中 3 例因疾病进展最终死亡,时间为开始服药后 73 周、87 周及 157 周。另外 3 例死亡患者,1 例患者服药前 Karnofsky 体能状态评分 40 分,腹腔、双肺及皮下软组织多处转移,服药 4 周后出现血小板降低,肝功能损害,甲状腺功能减退,停药 3 周后死亡,服药不足 2 周期未作疗效评价,1 例患者服药前 Karnofsky 体能状态评分 50 分,患者服药 16 周后出现全血细胞降低,停药后对症治疗无明显好转,致多器官功能衰竭死亡。2 周期时疗效评价为部分缓解。1 例患者服药前 Karnofsky 体能状态评分 50 分,服药 22 周时突发上消化道大出血,停药后因贫血、衰竭死亡。2 周期时疗效评价为疾病稳定。这 3 例患者

服药前一般情况较差,Karnofsky 体能状态评分低,肿瘤负荷较大,按美国纽约斯隆凯特琳癌症纪念研究中心(MSKCC)转移性肾癌预后危险因素评分均为高危患者。死亡原因于药物不良反应有一定关系。NCCN2011 年指南中对于 MSKCC 评价高危肾癌患者将替西罗莫司作为 1 类推荐而未推荐舒尼替尼,对于高危患者舒尼替尼治疗效果不及中低危患者^[9]。

本组患者的经验,对于 Karnofsky 体能状态评分较低患者,舒尼替尼的不良应对患者预后影响更大,本组 3 例 Karnofsky 体能状态评分低于 60 分的患者均在 4 个服药周期内死亡,故我们认为对于 Karnofsky 体能状态评分较低,一般情况差,肿瘤负荷大的患者,运用舒尼替尼时需慎重,需充分考虑患者预期生存时间及身体状况。

[参考文献]

- 1 顾方六. 肾肿瘤[M]. 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004:889-917.
- 2 Cohen H T, McGovern F J. Renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2477-2490.
- 3 Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40: 194-

202.

- 4 Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 3584-3590.
- 5 Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- 6 Wood L. First-line therapy with sunitinib in advanced renal cell carcinoma: interpretation of the overall survival data from ASCO 2008[J]. Curr Oncol, 2009, 16 Suppl 1: S24-S26.
- 7 Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib[J]. Ann Oncol, 2011, 22: 794-800.
- 8 Paule B, Brion N. Efficacy of sunitinib in patients with renal cell carcinoma with bone metastases[J]. Anticancer Res, 2010, 30: 5165-5168.
- 9 O'Brien M F, Russo P, Motzer R J. Sunitinib therapy in renal cell carcinoma[J]. BJU Int, 2008, 101: 1339-1342.

(收稿日期:2013-03-25)

(上转第 494 页)

- 6 Nozaki T, Iida H, Morii A, et al. Selective renal parenchymal clamping in retroperitoneal partial nephrectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012, 22: 168-172.
- 7 Gill I S, Ramani A P, Spaliviero M, et al. Improved hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy using gelatin matrix thrombin sealant [J]. Urology, 2005, 65: 463-466.
- 8 Zorn K C, Gong F M, Orvieto M A, et al. Impact of collecting-system repair during laparoscopic partial nephrectomy[J]. J Endourol, 2007, 21: 315-320.
- 9 Kong W, Zhang J, Dong B, et al. Application of a standardized anatomical classification in a Chinese partial nephrectomy series[J]. Int J Urol, 2012, 19: 551-558.
- 10 Springer C, Hoda M R, Fajkovic H, et al. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours: evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients[J]. BJU Int, 2013, 111: 281-288.

- 11 Breda A, Stepanian S V, Liao J, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases; a multi-institutional survey from the United States and Europe[J]. J Urol, 2007, 178: 47-50; discussion 50.
- 12 Wang P, Xia D, Wang S. Multiple factor analysis of urine leaks after retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy[J]. Urol Int, 2011, 87: 411-415.
- 13 Sampaio F J. Renal anatomy. Endourologic considerations[J]. Urol Clin North Am, 2000, 27: 585-607, vii.
- 14 Okhunov Z, Shapiro E Y, Moreira D M, et al. R. E. N. A. L. nephrometry score accurately predicts complications following laparoscopic renal cryoablation[J]. J Urol, 2012, 188:1796-1800.
- 15 Stroup S P, Palazzi K, Kopp R P, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak[J]. Urology, 2012, 80: 151-156.

(收稿日期:2013-02-03)