

舒尼替尼在转移性肾癌中的应用

张开颜 邢金春

361003 福建厦门大学附属第一医院

摘要 目的:探讨舒尼替尼在治疗转移性肾癌的疗效。方法:回顾6例使用舒尼替尼治疗转移性肾癌的临床资料。结果:本组患者6例,均为男性,年龄43~64岁,平均53.3岁,随访时间16~126周,平均56.3周。均行肾癌根治术,左侧4例,右侧2例。术后病理:5例为肾透明细胞癌,1例为混合性肾细胞癌,1例伴有肉瘤样变。病理分级:pT2~3N0~XMO~1。术后出现肺部转移6例,肝转移2例,骨转移3例,对侧肾脏转移2例,肾上腺转移1例,颅内转移1例。MSKCC评分0~2,ECOG评分1~3分。RECIST评价PR 2例,其余4例疗效评价均为SD,没有CR病例。本组中位无疾病进展生存36周(95% CI 29.6~42.4)。主要的不良反应为:疲乏、皮肤黄染、高血压、手足综合征、腹泻。结论:舒尼替尼不仅在mRCC一线治疗中有良好的疗效,同时在二线序贯治疗中也具有一定疗效。舒尼替尼治疗中的多数不良事件是可控、可逆、易于处理的。

关键词 靶向治疗 肾细胞癌 转移 舒尼替尼

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2011.31.100

Abstract Objective: To investigate the value of Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma(mRCC). Methods Data of 6 cases of mRCCs treated with Sunitinib were reviewed retrospectively. Results: Six cases were available for analysis. All were male, the mean age was 53.3 (43~64) years old, mean follow-up was 56.3 (16~126) weeks. All were undergone radical nephrectomy, 4 at left side, and the other 2 at right side. The pathological outcomes of primary tumors were: 5 renal clear cell carcinoma (among them, one case accompanied with sarcoma change), 1 mixed renal cell carcinoma (consist of renal papillary carcinoma, renal clear cell carcinoma and renal spindle cell carcinoma). The pathologic grade was pT2~3N0~XMO~1. The metastatic sites

of all the patients included 6 in lungs, 3 in bone, 2 in liver, 2 in contralateral kidneys, one in adrenal gland and one in brain. MSKCC score were 0~2, ECOG score were 1~3. Two patients achieved PR, and the other 4 SD. Not CR case was available. The median progress-free survival was 36 weeks, (95% CI 29.6~42.4). Common side effects were fatigue, hand-foot skin reaction, hypertension and diarrhea. Conclusions: Sunitinib is effective in the first-line treatment of mRCC as well as subsequently second line management. The most adverse events of Sunitinib are tolerable and controllable.

Key Words Targeted therapy; Renal cell carcinoma; Metastasis; Sunitinib

转移性肾细胞癌(mRCC)患者预后极差,通常对传统的化疗和放疗抵抗,有效的治疗手段很少。随着对肾癌分子机制的深入了解,针对与肿瘤形成有关的信号传导通路开发的分子靶向治疗,使转移性肾细胞癌的治疗发生了显著的变化。舒尼替尼(索坦)是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够阻断血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)通路,有很强的抗血管生成作用,能够抑制肿瘤细胞增殖。2009年12月以来使用舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌患者6例,取得较好的初步结果。

资料与方法

本组患者6例,均为男性,年龄43~64岁,平均53.3岁,见表1。

临床诊断为肾癌。左侧4例,右侧2例,均行肾癌根治术,其中1例为左侧肾癌根治术后3年,右侧转移,另有1例为右侧肾癌根治术后2年,左侧转移。术后病理:5例为肾透明细胞癌,1例为混合性肾细胞癌(乳头状腺癌、透明细胞癌、梭形细胞癌),1例伴有肉瘤样变。病理分级:pT2~3N0~XMO~1。术后出现肺部转移6例,肝转移2例,骨转移3例,对侧肾脏转移2例,肾上腺转移1例。具有至少1处可测量病灶。MSKCC评分0~2, ECOG评分1~3分。

药物治疗方案:均口服舒尼替尼治疗,其中2例之前分别口服索拉非尼(多吉美)

治疗9个月和18个月出现疾病进展后纳入舒尼替尼治疗组。舒尼替尼每6周为1个治疗周期。3例采用37.5mg,1次/日不间断给药的治疗方案,其余3例采用50mg,1次/日(4/2)的标准治疗方案。如出现Ⅲ/Ⅳ级限制性不良反应,酌情予剂量减半或停药。出现PD后,酌情增加每天剂量(2例)或采用不间断给药(2例)。

评定标准:按照实体瘤反应评价标准(RECIST)评价治疗效果^[1]。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。开始治疗前3周期,每周复查CT,此后每2周期复查CT。要求层厚5mm,比较可测量病灶的最大径变化。不良反应评定依据《国立癌症研究所不良事件通用术语标准》(CT-CAR)进行分级^[2]。

统计学处理:无疾病进展生存(PFS)和95%置信区间(CI)使用SPSS 13.0统计软件根据Kaplan-Meier方法计算。 $\alpha=0.05$ 为检验水准,双侧检验。

结果

客观疗效:平均随访时间56.3(16~126)周。2例(病例1、6)在治疗第2周期后疗效评价PR(包括1名由索拉非尼转组患者),2周期后SD,其余4例疗效评价均为SD,没有CR病例。病例1索拉非尼400mg,2次/日治疗8个月出现PD,增量至600mg,2次/日,2个月后仍PD(出现新发病灶),改舒尼替尼50mg,1次/日(4/2)治疗,RECIST评估为PR,2周期后SD,维持12周期后出现PD,加量至50mg,1次/日×6周,继续随访2周期,维持SD。病例2治疗6周期(包括索拉非尼4个月)后出现PD,增加剂量至50mg,1次/日×6周,2周期后因肝功能恶化(存在肝脏多发转移)不能耐受退组;病例3在治疗第6周期后出现PD,加量50mg,1次/日×6周,因基础疾病多、一般情况较差(治疗前ECOG评分3分)无法耐受治疗,退组;病例4在治疗3周期后出现病灶进展(PD),加量50mg,1次/日×6周,1周期后不能耐受退组。病例5在治疗6周期后出现病灶进展,新发左肾上腺转移,颅内转移,先后增加剂量至50mg,1次/日×6周及62.5mg,1次/日×6周,共2周期后因颅内转移死亡;病例6,索坦50mg,1次/日(4/2)治疗2周

期,RECIST 评价为 PR,目前仍在随访。6 例患者中,位无疾病进展生存 36 周(95% CI 29.6~42.4)。

主要的不良反应:除 1 例手足综合征 3 级(减量 2 周后好转)和 1 例出血小板减少(3 级,停药 2 个月后恢复继续服药,但出现 PD 后不能耐受增量,退组),1 例因肝脏多发占位,肝功能明显异常外,不良反应均 1~2 级,经对症处理后缓解或可以耐受。1 例 TSH 升高,未出现甲状腺功能低下及心功能不全。见表 2。

表 2 舒尼替尼治疗 6 例 mRCC 的不良反应(例)

不良反应	1~2 级	3~4 级
疲乏	6	0
手足综合征	5	1
皮肤黄染	6	0
皮肤干燥	3	0
腹泻	4	0
眼睑水肿	3	0
高血压	4	0
肝功异常	0	1
口腔黏膜炎	4	0
心电图、心功能异常	0	0
白细胞减少	2	0
血小板减少	3	1
甲状腺腺功能异常	1	0
食欲下降	5	0

讨 论

肾癌约占所有成人恶性肿瘤的 2%~3%,其发病率占男性十大肿瘤第 7 位。虽然早期肾癌经手术治疗后疗效显著,仍有接近 50% 的患者在疾病诊断时或最终进展为晚期转移性肾癌,5 年生存率 < 20%,中位生存时间约 12 个月。

肾透明细胞癌占肾细胞癌的大部分(75%),其发病机制与 VHL 基因功能缺失有关。VHL 基因突变后,导致缺氧诱导因子 HIF-1 α 和 HIF-2 α 上调,致使血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子等蛋白过表达。二者均可促进细胞增殖和迁移,在 mRCC 的发病和进展中起重要作用^[3]。

舒尼替尼是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制 VEGF 和 PDGF 受体的功能,有很强的抗血管生成作用,能抑制肿瘤细胞增殖。一项比较舒尼替尼和 α 干扰素(IFN- α)的关键性 III 期临床研究($n=750$)结果显示^[4],与 IFN- α 相比,舒尼替尼显著延长患者的中位 PFS,分别为 11.0 个月和 5.1 个月($P<0.001$),同时舒尼替尼组患者的客观缓解率(ORR)也显著高于 IFN- α 组(47% 对 12%, $P<0.001$)。另外,舒尼替尼组患者报告的生活质量也显著好于 IFN- α 组。基于该项研究结果,美国国立癌症综合网络

(NCCN)和欧洲泌尿外科学会(EAU)均以最高级别推荐舒尼替尼用于晚期肾细胞癌的一线靶向治疗(I 类证据)。

总体生存率(OS)是评价药物疗效的金标准,但是在与靶向治疗相关的临床试验中,疾病进展时间作为首要观察终点越来越得到广泛接受。文献报道^[5],PFS 与 OS 存在显著相关性,可以用 PFS 来预测 OS。并且 PFS 不受多种药物序贯治疗的影响。由于本组病例数少,且部分病例随访时间较短(如病例 6),因此使用总体生存率来评估药物的治疗效果在本组不适用。国内靶向治疗研究数据显示,国内患者对靶向治疗药物的反应优于西方国家^[6]。本组 6 例,其中 4 例采用舒尼替尼作为一线靶向治疗药物,中位无疾病进展生存 36 周,略低于文献报道^[7],考虑可能与病例选择有关。1 例(例 5)治疗前 MSKCC 评价为 1 分,但治疗后出现左肾上腺及颅内转移,最后因颅内转移死亡, PFS 36 周,生存时间 48 周,预后较其他病例差,我们分析可能的原因为原发病灶为混合性肾癌,同时存在乳头状腺癌、透明细胞癌、梭形细胞。在新的 WHO 分类中^[8],肾乳头状腺癌已被确定为独立的一种肾癌类型,存在与肾透明细胞癌不同的致癌分子生物学机制,因此可能对舒尼替尼反应较差。另例 4 无疾病进展生存期仅 30 周,分析其预后较差的原因可能与术后病理提示伴有肉瘤样变有关。

靶向治疗无法治愈 mRCC,随着随访时间的延长,疾病进展难以避免。目前研究显示联合靶向治疗并不优于单一靶向治疗,并且往往不良反应较大,患者或者无法耐受或者需减量才能接受,未能发挥与常规剂量相似的作用。因此,出现疾病进展后目前有两种治疗方案可供选择:①药物加量;②更换二线用药。为了保持治疗的延续性,一般均先采用加量的方案。如果仍出现疾病进展,可考虑更换其他靶向治疗药物序贯治疗。序贯治疗比联合治疗不良反应小,有助于减小肿瘤负荷,患者的生存质量更高^[9]。虽然 NCCN 和 EAU 均推荐舒尼替尼作为一线靶向治疗用药,但是 NCCN 也同时推荐舒尼替尼可作为二线靶向治疗用药。本组 2 例在使用多吉美治疗出现 PD 并分别增量 2 周期后仍出现 PD,换用舒尼替尼治疗后,仍能抑制肿瘤的增长。其中 1 例(例 1)治疗 2 周期后达到 PR,并且保持 SD 长达 13 周期。本例无疾病进展期长达 108 周。分析可能与其仅有 1 处器官发生转移病灶有关,其余几例均出现两处以上转

移病灶。在美国克里夫兰医学中心的晚期肾癌 CCF 预后评价标准中已经将多器官转移列为独立的预后风险因子^[10]。另有 1 例(例 6)治疗后主要病灶缩小明显,达到 PR,但本例随访时间较短,其中、长期疗效如何有待进一步的随访。两种同类靶向治疗药物序贯治疗仍有效的具体机制目前仍不清楚,并且如何优化序贯治疗的先后顺序,也是目前临床试验研究的一个热点。

舒尼替尼每天的标准剂量是 50mg,临床应用发现其不良反应相对索拉非尼大(可能与标准剂量较大有关),另外考虑到标准剂量方案在给药间歇期可能导致肿瘤进展,国内外部分学者采用修改的 37.5mg/日不间断的给药方式。一项 II 期临床试验显示^[11],37.5mg/日持续用药可能成为替代标准剂量的一种更加灵活的治疗方案。研究显示其 ORR(20% 对 42%)、中位 OS(19.8 个月对 23.9 个月)略差,但是中位 PFS 相似,均 8.2 个月,其药物的安全性与标准方案相似。本组 3 例即采用修改的治疗方案,不良反应较轻,患者耐受性较好。但可以看出,本组 2 例 PR 患者,均采用标准的 50mg,1 次/日(4/2)方案,病灶缩小的程度是否存在量效关系,有待大宗的病例研究进一步明确。

舒尼替尼的不良反多 1~2 级,3 级以上不良反应较少。本组不良反应与文献报道相仿。有 2 例因不良反应大,无法耐受增量治疗退组。其中 1 例为肝脏多发转移导致肝功能受损。另 1 例因出现 3~4 级血小板减少无法耐受继续治疗而退组。值得一提的是,该例使用舒尼替尼前应用过大剂量白介素-2(IL-2)治疗,出现骨髓抑制,当时就存在血小板减少。因此,认为与舒尼替尼药物治疗相关的严重不良反应较少,特别是采用 37.5mg/日的方案,而且通过调整舒尼替尼剂量以及对症支持,不良反应基本可以控制并耐受。

参考文献

- 1 Therasse P, Arbutck SC, Eisenhauer E a, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute, 2000, 92(3): 205-216.
- 2 Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events Version 3.0(CTCAE). In: Cancer, 2006: 1-72.

TUVP 联合肾镜下超声波碎石清石术治疗前列腺增生合并膀胱结石

李大功

476700 河南宁陵县人民医院

doi: 10. 3969/j. issn. 1007 - 614x. 2011. 31. 101

2006年5月~2011年3月采用经尿道前列腺气化电切术(TUVP)联合肾镜下气压弹道及超声碎石清石术治疗前列腺增生合并膀胱结石患者30例,取得满意效果。现报告如下。

资料与方法

本组患者30例,年龄6~83岁,平均71岁,均有前列腺增生的典型临床表现,如:排尿困难、尿频、尿急、夜尿增多,其中有4例合并急性尿潴留。国际前列腺症状评分(IPSS)16~29分,平均23分,所有病例均经直肠指检和前列腺B超及PSA(前列腺特异性抗原)检测证实为BPH。有2例疑前列腺癌,行经直肠前列腺穿刺活检排除,前列腺质量15~80g,平均55g。所有病例均经腹部B超和泌尿系平片(KUB)检查证实合并膀胱结石。所有病例均经尿动力学检查证实存在膀胱出口梗阻,无神经源性膀胱存在,

最大尿流率(Q_{max})4~15ml/秒,平均8ml/秒。

治疗方法:①术前准备:术前常规检查各重要脏器功能。合并内科疾病需行相应处理。存在泌尿系感染者,术前给予抗感染治疗。②手术方法:本组患者全部采用连续硬膜外腔阻滞麻醉,取截石位。膀胱结石的处理:采用F20wolf肾镜(不带镜鞘)直视下经尿道进入膀胱,发现结石后采用超声碎石系统、负压吸引系统。对于硬度较高的结石,首先使用气压弹道碎石,在短时间内将结石击碎,再联合使用超声系统将结石进一步粉碎吸出。检查无结石残存后,换用F24STORZ电切镜行TUVP,依次切除增生之前列腺直至包膜,用Ellik吸出前列腺碎片,留置F22三腔气囊尿管接冲洗。③术后处理:术后膀胱持续冲洗1~2天,直到冲洗液清亮。尿管留置1周后拔除。

结果

所有30例患者均1次手术成功。膀胱结石碎石清石时间15~60分钟,平均40分钟。前列腺电切40~70分钟,平均55分钟。出血量100~200ml,平均120ml。术后复查KUB或B超,膀胱内无结石残存。拔除尿管后,排尿症状明显改

善,住院时间10~15天。术后1个月复查,最大尿流率14~25ml/秒,平均18ml/秒。

讨论

大约10%的前列腺增生(BPH)患者会同时全并膀胱结石^[1]。其形成原因主要是由于排尿不畅、尿潴留、感染等因素而最终形成结石。由于腔镜技术的发展,TURP(经尿道前列腺电切)已成为治疗有症状BPH的金标准^[2]。一旦合并膀胱结石,便须采取开放手术,创伤大、恢复慢、住院时间长、费用加大。由于患者多是老年人,风险相应加大。

总之,TUVP联合肾镜下超声波碎石清石术治疗前列腺增生合并膀胱结石,无手术切口、创伤小、痛苦少、恢复快、安全高效,是治疗BPH合并膀胱结石的理想方法,值得推广应用。

参考文献

- 1 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1144.
- 2 Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W, et al. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up prostate, 2004, 58(3): 248.
- 3 Motzer R, Hutson T, Tomczak P. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. New England Journal, 2007; 115-124.
- 4 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009, 27(22): 3584-3590.
- 5 Lebwohl D, Kay A, Berg W, Baladi JF, Zheng J. Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. Cancer journal (Sudbury, Mass), 2009, 15(5): 386-394.
- 6 吴翔, 李学松, 黄立华, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾癌的疗效和安全性分析: 单中心37例总结. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(4): 278-281.
- 7 刘京, 赵正焱. 舒尼替尼对转移性肾肿瘤的安全性和效果观察. 中国医药指南, 2011, 9(9): 265-267.
- 8 John N, Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein IAS. World Health Organization classification of tumours: Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004; 27-29.
- 9 Hudes GR, Carducci M a, Choueiri TK, et al. NCCN Task Force report: optimizing treatment of advanced renal cell carcinoma with molecular targeted therapy. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2011, 9: 1-29.
- 10 Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005, 23(4): 832-841.
- 11 Escudier B, Roigas J, Gillessen S, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009, 27(25): 4068-4075.

表1 6例转移性肾细胞癌患者的临床资料

病例	性别	年龄	转移病灶	评分		治疗前用药	治疗方案	RECIST 评价[维持时间(周)]				PFS(周)	随访(周)
				MSKCC	ECOG			CR	PR	SD	PD		
1	男	54	肺	1	1	多吉美	索坦 50mg, 1次/日(4/2)	-	12	96	18	108	126
2	男	51	肺, 纵隔淋巴结, 胸椎, 肝脏	1	2	多吉美	索坦 37.5mg, 1次/日×6周	-	-	44	20	44	64
3	男	59	肺, 纵隔淋巴结	2	3	干扰素, IL-2	索坦 37.5mg, 1次/日×6周	-	-	36	6	36	42
4	男	43	肺, 纵隔淋巴结, 左肾, 左髂骨, 肝脏	2	2	甘露醇, IL-2	索坦 50mg, 1次/日(4/2)	-	-	30	12	30	42
5	男	49	肺, 肾上腺, 颅内	1	1	-	索坦 37.5mg, 1次/日×6周	-	-	36	12	36	48
6	男	64	左肾, 左髂骨, 双肺	0	1	-	索坦 50mg, 1次/日(4/2)	-	12	-	-	12	16

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; PFS: 无疾病进展生存。