

## · 临床研究 ·

## 舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的临床应用

石泓哲 李长岭 寿建忠 肖振东 肖则均 田军 王栋 毕新刚 管考鹏 鲁力  
韩苏军 温力 关有彦

doi:10.3870/j.jssn.1674-4624.2011.03.003

**【摘要】 目的** 评价舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的疗效和安全性。 **方法** 晚期肾细胞癌患者 19 例,男 16 例,女 3 例,中位年龄 54(35~70)岁,随访时间 2008 年 8 月至 2010 年 8 月。原发肾脏病灶手术切除 17 例,穿刺病理证实 2 例。肾透明细胞癌 17 例,肾乳头状细胞癌 2 例。治疗方案:舒尼替尼 50 mg,每天 1 次,4/2 方案,治疗 4 周停 2 周为 1 个治疗周期;至少每 2 个周期行影像学检查以确定疗效。 **结果** 随访时间 3~22 个月,可评价疗效 18 例,1 例因患者经济情况停药。11 例患者仍在接受舒尼替尼治疗,1 例患者因肿瘤进展停药,6 例患者因肿瘤进展死亡。中低危患者 14 例,中位疾病无进展时间(PFS)18 个月,尚未测出中位生存时间。高危患者 4 例,中位 PFS 6 个月,中位生存时间 8.5 个月。根据实体瘤评价标准(RECIST)进行疗效评价,共 16 例患者服药超过 2 个周期,2 个周期评价部分缓解(PR)2 例(12.5%);疾病稳定(SD)14 例(87.5%)。共 10 例患者服药超过 4 个周期,4 个周期 PR 1 例(10.0%);SD 6 例(60.0%);疾病进展 3 例(30.0%)。常见不良反应包括手足皮肤反应、口腔溃疡、高血压、味觉改变、乏力、白细胞降低和血小板下降等,发生的Ⅲ级不良反应为手足反应 2 例(11.1%)、呕吐 1 例(5.5%)、白细胞降低 1 例(5.5%)、血小板降低 1 例(5.5%)、浮肿 1 例(5.5%)。通过对症支持及减量,不良反应可以控制并耐受。 **结论** 舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的控制率较高,大部分不良反应患者可耐受,部分严重不良反应需要医疗干预。

**【关键词】** 癌,肾细胞; 肿瘤转移; 舒尼替尼

**Clinical study of Sunitinib treatment for patients with advanced renal cell carcinoma** SHI Hong-zhe, LI Chang-ling, SHOU Jian-zhong, XIAO Zhen-dong, XIAO Ze-jun, TIAN Jun, WANG Dong, BI Xin-gang, GUAN Kao-peng, LU Li, HAN Su-jun, WEN Li, GUAN You-yan. Department of Urology, Cancer Institute and Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Chang-ling, E-mail: changllss@yahoo.com.cn.

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. **Methods** 19 patients with advanced renal cell carcinoma were enrolled from August 2008 to August 2010, male 16, female 3, median age 54 years (range 35 to 70 years). 17 patients received prior radical nephrectomy, 2 patients received biopsy. 17 patients were diagnosed as renal clear cell carcinoma, 2 patients diagnosed as renal papillary cell carcinoma. Sunitinib monotherapy was administered in repeated 6-week cycles of daily oral 50 mg for 4 weeks, followed by 2 weeks off. CT or MRI scan was used to evaluate the efficacy every 2 cycles. **Results**

Follow up were ranging 3 months to 22 months. 18 patients could be evaluated the efficacy, 1 patient cancelled for lacking of financial support. Till August 2008, 11 patients were stable or partial response, 1 patient developed progressive disease, 6 patients died because of disease progression. Patients were classified according to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) risk scoring system. 14 patients were in low and intermediate risk group, the median progression free survival time was 18 months, the overall survival time has not archived. 4 patients were in high risk group, the median progression free survival time was 6 months, the overall survival time was 8.5 months. 16 patients were received treatment over 3 months (2 cycles), 2 patients (12.5%) achieved

作者单位 100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科

通讯作者:李长岭, E-mail: changllss@yahoo.com.cn

partial responses, 14 patients (87.5%) demonstrated stable disease. 10 patients were received treatment over 6 months (4 cycles), 1 patient (10.0%) achieved partial responses, 6 patients (60.0%) demonstrated stable disease, 3 patients (30.0%) developed progressive disease. The most commonly adverse events were hand-foot syndrome, mucositis, hypertension, dysgeusia, fatigue, neutropenia, and thrombocytopenia. Grade 3 adverse events included hand-foot syndrome, vomiting, neutropenia, thrombocytopenia, and facial edema. All adverse events were ameliorated by supportive treatment or dose reduction. **Conclusions** Sunitinib was efficacious in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Most adverse events were tolerable, and grade 3 adverse events need medical treatment.

**【Key words】** Carcinoma, renal cell; Neoplasm metastasis; Sunitinib

肾细胞癌是最常见的肾脏恶性肿瘤。约 30% 的患者在初诊时伴有转移,即使是早期肾癌患者,在其后的随访中仍然有超过 25% 的患者出现远处转移<sup>[1,2]</sup>。肾细胞癌作为化放疗不敏感的肿瘤,曾广泛应用大剂量白介素 2 和干扰素  $\alpha$  作为转移性肾细胞癌的一线治疗方案,但治疗的有效率  $<20\%$ ,因此,转移性肾细胞癌的预后不佳,5 年生存率  $<10\%$ <sup>[3]</sup>。

在肾癌细胞中,von Hippel-Lindau 蛋白功能的缺失导致血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)的过度表达,使肿瘤产生大量的新生血管<sup>[4]</sup>。舒尼替尼是一种口服多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,特异性抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGR)、Fms 样酪氨酸激酶 3 受体(FLT-3)和干细胞因子受体(Kit)<sup>[5]</sup>。舒尼替尼对新生血管生成起抑制作用,在治疗转移性肾癌上的有效性被 II 期和 III 期临床试验验证,证实其可以延长中位的疾病无进展时间(PFS),获得更高的疾病控制率,且与干扰素  $\alpha$  治疗相比可以获得更好的生活质量<sup>[6-8]</sup>。

本文总结了 2008 年 8 月至 2010 年 8 月 2 年间我院应用舒尼替尼的临床经验,并初步评价其疗效和安全性。

## 对象与方法

### 一、一般资料

2008 年 8 月至 2010 年 8 月 19 例晚期肾癌患者在我科接受舒尼替尼治疗,男 16 例,女 3 例,中位年龄 54 (35~70) 岁。原发肾脏病灶手术切除 17 例,穿刺病理证实 2 例。19 例患者中肾透明细胞癌 17 例,肾乳头状细胞癌 2 例。应用舒尼替尼一线治疗 7 例,细胞因子治疗进展后二线治疗 12 例。转移灶发生部位排序为肺转移 14 例(73.7%)、骨转移 7 例(36.8%)、肝转移 3 例(15.8%)、脑转移 2 例(10.5%)、肾床转移 2 例(10.5%)、腹膜后淋巴结转移 1 例(5.3%)、锁骨上淋巴结转移 1 例(5.3%)、皮

下软组织转移 1 例(5.3%)。根据 2009 年版 NCCN 推荐的 MSKCC 晚期肾癌预后评分:①乳酸脱氢酶水平  $>$  正常水平上限的 1.5 倍;②血红蛋白  $<$  正常水平下限;③血钙  $>10$  mg/dl;④初始诊断到开始全身治疗的时间间隔  $<1$  年;⑤Karnofsky 体能状态评分  $\leq 70$ ;⑥转移的器官数目  $\geq 2$  个为预后不良因素,将无任何危险因素的患者归为低危转移性肾癌,具 1~2 项危险因素的患者归为中危转移性肾癌,具  $\geq 3$  项危险因素的患者归为高危转移性肾癌。19 例肾癌患者 ECOG 评分 0 分 16 例(84.2%)、1 分 3 例(15.8%);曾行根治性肾切除术 17 例(89.5%);前期无治疗 7 例(36.8%)、行细胞因子治疗 12 例(63.2%)。CT 或 MRI 检查评价药物疗效,通过与患者及家属面谈及血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心电图等指标评价不良反应,电话随访患者生存时间。

### 二、治疗方案

舒尼替尼起始剂量 50 mg 每日 1 次,以服药 4 周后停药 2 周为 1 个治疗周期。药物治疗直至疾病进展或者出现需要减量或停药的 III 或 IV 级药物不良反应。如患者出现 III 或 IV 级的药物不良反应则将舒尼替尼减量至 37.5 mg 每日 1 次,或暂时停药等待不良反应减轻至 I 或 II 级之后再恢复舒尼替尼 37.5 mg 每日 1 次。

### 三、疗效及不良反应

每 1 个治疗周期或每 2 个治疗周期通过 CT 或 MRI 复查肿瘤病灶。应用实体瘤评价标准(RECIST)评价疗效。疗效评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观反应率(RR)为 CR 和 PR 患者占患者总数的百分比。PFS 为患者接受治疗至肿瘤出现进展或治疗中患者死亡的时间。总生存时间(OS)为患者接受治疗至患者死亡的时间。

按照美国国立癌症研究所不良反应常用术语标准(第 3 版),每周或每 2 周评价不良反应。

### 四、统计学方法

用 SPSS 16.0 软件中 Kaplan-Meier 方法计算 PFS 和 OS。

## 结 果

### 一、疗效评价

19 例患者随访时间 3~22 个月,可评价疗效 18 例,1 例因患者经济情况停药。可评价疗效的 18 例患者中,11 例患者仍在接受舒尼替尼治疗,1 例患者因肿瘤进展停药,目前在接受临终关怀及对症支持治疗,6 例患者因肿瘤进展死亡。根据 RECIST 标准进行疗效评价,共 16 例患者服药超过 2 个周期,2 个周期评价 PR 2 例(12.5%)、SD 14 例(87.5%)、RR 100%。共 10 例患者服药超过 4 个周期,4 个周期 PR 1 例(10.0%)、SD 6 例(60.0%)、PD 3 例(30.0%)、RR 70.0%。根据 MSKCC 晚期肾癌预后评分分组,中低危患者 14 例,高危患者 4 例。

14 例中低危组患者中 3 例最终疾病进展,疾病进展时间分别为 8、12 和 18 个月,其中 2 例因肿瘤进展死亡,死亡时间为 11 和 15 个月。中位 PFS 18 个月(95%置信区间为 8.6~27.3 个月),中位 OS 未达到。

4 例高危组患者疾病进展时间分别为 6、6、6 和 8 个月,死亡时间为 7、8、9 和 11 个月。中位 PFS 6 个月,中位 OS 8.5 个月。

### 二、不良反应监控

所有 18 例患者均出现至少 1 项不良反应。最常见的不良反应依次为手足综合征、中性粒细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎、高血压、乏力和味觉改变等。不良反应多为 I 或 II 级不良反应(见表 1)。较严重的 III 级不良反应为手足综合征 2 例(11.1%)、呕吐 1 例(5.5%)、白细胞降低 1 例(5.5%)、血小板降低 1 例(5.5%)、浮肿 1 例(5.5%)。不良反应为呕吐、白细胞降低、血小板降低的 3 例患者需要将舒尼替尼剂量从 50 mg 每日 1 次减量至 37.5 mg 每日 1 次,之后不良反应均减轻至 II 级。手足综合征的患者经过解释和应用中药类洗剂可耐受,不需要减量。浮肿的患者在 1 个周期后逐步减轻至 II 级。I、II 级不良反应经过对症支持治疗基本可以耐受。无治疗相关性死亡。

## 讨 论

肾癌对传统化疗和放疗不敏感,最近对肾癌的分子生物学研究使得针对 VEGF 和 mTOR 途径的药物出现,作为一线或二线的转移性肾细胞癌的治疗,开创了转移性肾癌治疗的新时代<sup>[8]</sup>。

表 1 药物相关性不良反应发生率[例(%)]

不良反应	总发生率	Ⅲ或Ⅳ级发生率
乏力	6(33.3)	0
腹泻	2(11.1)	0
手足综合征	10(55.6)	2(11.1)
恶心、呕吐	3(16.7)	1(5.5)
颜面水肿	4(22.2)	1(5.5)
皮肤色素脱失	2(11.1)	0
皮肤色泽黄染	5(27.8)	0
口腔黏膜炎	6(33.3)	0
便秘	1(5.5)	0
高血压	6(33.3)	0
白发	3(16.7)	0
脱发	2(11.1)	0
味觉改变	6(33.3)	0
胸腔积液	3(16.7)	0
中性粒细胞减少	8(44.4)	1(5.5)
血小板减少	6(33.3)	1(5.5)
贫血	4(22.2)	0
谷丙转氨酶升高	2(11.1)	0
甲状腺功能降低	2(11.1)	0
尿酸升高	1(5.5)	0

舒尼替尼属于近期出现的药物,这类药物还包括索拉非尼(sorafenib)、贝伐单抗(bevacizumab)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)和帕唑帕尼(pazopanib)等。

在 II 期临床试验证实舒尼替尼可以显著延长转移性肾癌患者的 PFS 和 OS 之后, Motzer 领导的多中心的 III 期临床试验报道舒尼替尼组的总有效率为 47%,与干扰素  $\alpha$  组的 12% 比较有显著差异; PFS 为 11 个月,而干扰素  $\alpha$  组的 PFS 仅为 5 个月。在药物不良反应上,舒尼替尼组为 38%,与干扰素  $\alpha$  组的 32% 相比,差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。舒尼替尼较干扰素  $\alpha$  在转移性肾癌的治疗中疗效更好。舒尼替尼已被应用于一线的转移性肾癌的治疗中<sup>[9]</sup>。亚洲人群中报道的舒尼替尼在转移性肾癌中的总的有效率为 43%~52%,中位 PFS 为 11.5~13.4 个月,中位 OS 为 22.8~28.0 个月。与之前所报道的欧美人群相似<sup>[10,11]</sup>。我院舒尼替尼治疗的中低危组中位 PFS 为 18 个月,中位 OS 时间尚未达到,与之前的文献报道相似。在舒尼替尼治疗中,MSKCC 评分中低危组与高危组 PFS 分别为 18 个月(95%置信区间为 8.6~27.3 个月)和 6 个月,差异有统计学意义,综合文献报道可以认为 MSKCC 评分可以提示肾癌患者应用舒尼替尼的预后情况<sup>[12]</sup>。需要指出的是,在文献报道中,舒尼替尼在非透明细胞癌患者中同样有效,乳头状肾细胞癌和嫌色肾细胞癌的晚期患者应用舒尼替尼可以从中获益<sup>[13]</sup>。但病例数太少,不足以得出舒尼替尼在非透明细胞癌患者中的疗效,需要更多的病例作进一步总结。

在我们的临床观察中,应用舒尼替尼的患者均出现 1 项或多项的药物不良反应,但经对症治疗后大部分患者均可耐受,仅 3 例(16.7%)患者需要减量,并且经减量后患者相应的药物不良反应均可减轻,不良反应表现出明显的剂量相关性。与其它文献报道比较<sup>[14]</sup>,我们需要减量的患者比例较少。常见的不良反应依次为手足综合征、中性粒细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎、高血压、乏力和味觉改变。药物不良反应多为 I 或 II 级不良反应。与亚洲其它报道比较手足综合征和中性粒细胞减少发生率较高,而血小板减少发生率较低<sup>[9,10]</sup>。文献报道因不良反应导致的降低剂量或停药最高可达 78%<sup>[15,16]</sup>,但在我们的观察中仅仅 16.7% 的患者需要降低药物剂量,表现出对舒尼替尼良好的耐受性。这些也许由于患者基础特征方面的差异,如年龄、性别和体表面积等。我们发现药物的大部分不良反应尤其 III 级不良反应出现在服药第 3 周及第 4 周时间段,或许可以通过更改 4/2 给药周期为 2/1 给药周期进一步减少药物的不良反应,我们将对更多的临床病例进行观察总结。

总之,舒尼替尼在晚期肾癌的一线及二线临床应用中具有较高的有效率及耐受性。药物不良反应均可经对症处理后耐受,严重不良反应少见,其发生率与其它亚洲人群相近。

#### 参 考 文 献

- [1] Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma[J]. *World J Urol*, 2005, 23(3): 202-212.
- [2] Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease[J]. *Urol Clin North Am*, 2003, 30(4): 843-852.
- [3] Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1995, 76(5): 824-832.
- [4] Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1028-1043.
- [5] Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 327-337.
- [6] 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 receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 16-24.
- [7] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124.
- [8] 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[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3584-3590.
- [9] 赵林海, 王利辉, 乔保平, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌 9 例报告[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2010, 2(2): 78-80.
- [10] Hwang E, Leel HJ, Sul CK, et al. Efficacy and safety of sunitinib on metastatic renal cell carcinoma: a single-institution experience[J]. *Korean J Urol*, 2010, 51(7): 450-455.
- [11] Lee JH, Chang SG, Jeon SH, et al. Comparative analysis between immunochemotherapy and target therapy for metastatic renal cell carcinoma: overview of treatment-related adverse events and the dropout rate in Korea[J]. *Korean J Urol*, 2010, 51(6): 379-385.
- [12] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(3): 454-463.
- [13] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 757-763.
- [14] 施国海, 叶定伟, 姚旭东, 等. 索坦治疗晚期肾癌的毒副反应及防治措施[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2009, 1(6): 334-337.
- [15] Hong MH, Kim HS, Kim C, et al. Treatment outcomes of sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma patients: a single cancer center experience in Korea[J]. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(2): 67-72.
- [16] 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(3): 194-202.

(收稿日期: 2011-02-10)

(本文编辑: 徐汉玲)