



马建辉 主任医师, 硕士研究生导师, 担任中国医学科学院肿瘤医院院长助理兼医务处处长。现任中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌专家委员会主任, 中国老年学学会老年肿瘤专业委员会常委, 教育部归国人员科研启动基金评审专家。担任 CSCO《中国肾癌诊治指南》主编,《中华肿瘤杂志》、《中华泌尿外科杂志》等期刊编委。在核心期刊发表文章 100 余篇, 参与编写《黄家驹外科学》、《吴阶平泌尿外科》等 20 余本专著。

中国晚期肾癌靶向治疗的现状

马建辉

摘要 肿瘤分子靶向治疗是在肿瘤分子生物学的基础上, 以肿瘤相关的分子作为靶点, 利用靶分子特异制剂或药物进行治疗。从 2006 年 9 月索拉非尼在中国上市, 晚期肾癌的治疗进入靶向治疗时代已经走过了 11 年的历程。本综述主要通过回顾肿瘤分子靶向治疗的发展历程, 探讨 VEGF 抑制剂治疗晚期肾癌的疗效, 思考临床中遇到的问题, 提出晚期肾癌靶向治疗的建议。

关键词 晚期肾癌 靶向治疗 现状

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.24.918

Current status of targeted treatment for advanced renal carcinoma in China

Jianhui MA

Correspondence to: Jianhui MA; E-mail: majianhui@cSCO.org.cn

National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Targeted treatment for tumors is based on the molecular biological aspects of a tumor. Identifying tumor-associated molecules as targets and then creating molecular preparations based on these targets is the goal of drug treatment and targeted therapy. Treatment for advanced renal carcinoma has evolved since the era of targeted therapy began eleven years ago when sorafenib was approved in China in September, 2006. This article reviews the development of molecular targeted treatment for tumors, discuss the efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of advanced renal carcinoma, evaluate the problems arising from clinical experiences, and put forward some suggestions for targeted treatment of advanced renal carcinoma.

Keywords: advanced renal carcinoma, targeted treatment, current status

2006 年 9 月中国食品药品监督管理局批准索拉非尼在中国上市, 晚期肾癌的治疗进入靶向治疗时代, 至今已经走过了 11 年的历程, 在积累了丰富的临床经验的同时也有些问题值得思考。

1 肿瘤分子靶向治疗的历史回顾

肿瘤分子靶向治疗是指在肿瘤分子生物学的基础上, 以肿瘤相关的分子作为靶点, 利用靶分子特异制剂或药物进行治疗。按此定义, 1997 年 11 月美国 FDA 批准将利妥昔单抗(rituximab)用于治疗 CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤, 这是第一个上市的肿瘤分子靶向治疗药物, 但当时因处于肿瘤生物治疗时代, 利妥

昔单抗被划归为生物反应调节剂中的单克隆抗体类药物。2000 年 6 月美国宣布, 由美国、英国、日本、法国、德国和中国共同承担的人类基因组工作草图完成奠定了肿瘤分子靶向治疗的理论基础, 2004 年人类基因组的精细图谱顺利完成^[1]。2001 年 2 月美国 FDA 批准伊马替尼(imatinib)治疗恶性血液病, 并在 2001 年 ASCO 年会上提出了肿瘤分子靶向治疗的概念, 但并未得到普及。2005 年 12 月美国 FDA 批准索拉非尼用于治疗晚期肾癌和晚期肝癌^[2], 2006 年 ASCO 年会上肿瘤分子靶向治疗成为热点话题^[3]。此后, 肿瘤分子靶向治疗的理念才得以迅速在国内外普及。

从2006年起,美国NCCN《肾癌临床实践指南》先后推荐了索拉非尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗+IFN、替西罗莫司、依维莫司、阿昔替尼、培唑帕尼、卡博替尼、纳武单抗、乐伐替尼和厄洛替尼11种靶向药物用于转移性肾癌的一线或二线治疗^[3]。这11种靶向治疗药物按作用靶点分为VEGF抑制剂:索拉非尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗、阿昔替尼、培唑帕尼、卡博替尼、乐伐替尼;mTOR抑制剂:替西罗莫司、依维莫司;PD-1抑制剂:纳武单抗;EGFR抑制剂:厄洛替尼。目前,已经在中国上市的靶向治疗药物有索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、培唑帕尼、依维莫司、贝伐珠单抗和厄洛替尼,前4种已经在临床上普及应用。但在国内上市的贝伐珠单抗和厄洛替尼说明书中,其适应证中并未包括晚期肾癌。另外,在中国上市前的替西罗莫司临床试验中因出现严重不良反应导致患者死亡,被中止试验,故未能在国内上市。

2 VEGF抑制剂治疗晚期肾癌的疗效

从2006年起,索拉非尼与舒尼替尼何种疗效更佳一直存在争论。目前,美国NCCN《肾癌临床实践指南》中已推荐培唑帕尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗+IFN、替西罗莫司、阿昔替尼、索拉非尼6种靶向药物用于晚期肾透明细胞癌患者的一线治疗,推荐舒尼替尼、阿昔替尼、贝伐珠单抗+IFN、卡博替尼、厄洛替尼、依维莫司、乐伐替尼+依维莫司、纳武单抗、培唑帕尼、索拉非尼、替西罗莫司11个靶向药物用于晚期非透明细胞肾癌的一线治疗方案。因多种靶向药物方案均可用于晚期肾癌的治疗,临床医师面临着如何更好地选择用药。这些靶向药物上市前Ⅲ期临床试验中所显示的患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR)各不相同,因此上市后在临床实践中的疗效差异值得关注,尤其是已经在我国上市的4种VEGF抑制剂的疗效。这类制剂的作用机制,均可通过抗肿瘤细胞生长和抗肿瘤血管生成的双通路达到抗肿瘤的效果,从目前国内、外临床实际应用的效果来看,所有这些VEGF抑制剂治疗晚期肾癌的完全缓解率(complete response, CR)仅为1%~3%,因此,可以认为其发挥抗肿瘤作用的主要通路应该在抗血管生成这条通路上。依据索拉非尼上市前的Ⅲ期临床试验的结果,无论是患者中位PFS还是ORR,索拉非尼均较其他几个VEGF抑制剂温和。但从这11年国内、外应用的结果上看,索拉非尼治疗晚期肾癌患者的中位总生存期(overall survival, OS)与其他靶向治疗药物的作用相似。2016年1月Iacovelli等^[4]发表了索拉非尼与其他靶向药物治疗转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)效能的Meta分析结果,该研究以索拉非尼和肾癌为主题词,时间为2009

年1月至2014年12月,检索以英文发表在PubMed、循证医学数据库和ASCO年会上的Ⅱ、Ⅲ期临床试验报道,2015年11月对已发表的结果是否有更新又进行了检索。共收集1103篇相关报道,有7项研究报告符合作者的所有限定要求。7项研究中涵盖了索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、替西罗莫司、tivozanib、dovitinib治疗晚期肾癌的靶向药物。统计分析结果显示,从客观有效率上看,其他几种靶向药物治疗mRCC的ORR较索拉非尼提高了48%,优于索拉非尼。其他靶向药物对全部入组的mRCC患者的PFS也优于索拉非尼(HR为0.78)。但从入组患者中位OS结果上看,所有靶向药物治疗的结果差异无统计学意义(HR为1.07)。

2016年11月Rousseau等^[5]发表了针对美国NCCN《肾癌临床实践指南》中推荐的培唑帕尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗+IFN、阿昔替尼、索拉非尼5种靶向药物一线治疗晚期肾癌患者的疗效及安全性的Meta分析结果。该研究检索了Medline和Embase数据库中截至2014年6月发表的相关报道,共检索到769篇,其中包含9个随机对照临床研究,包含晚期肾癌患者4282例,对这些报道的原始资料进行了Meta分析。该研究结果显示,5种靶向治疗方案均可明显改善晚期肾癌患者的中位PFS和OS,但6个月的中位PFS、1年的OS、疾病控制率、药物相关的所有级别的不良反应(高血压、腹泻、体质量下降、恶心、厌食)在5种靶向治疗方案之间无显著性差异。培唑帕尼引起患者疲乏、贫血、手足不良反应的发生率低于其他4种靶向治疗方案。该研究认为5种靶向治疗方案的疗效相似,但在不良反应的发生率方面存在差异,可以作为临床医生制定个性化治疗方案的参考依据。

北京大学肿瘤医院郭军教授团队回顾性总结了2006年9月至2014年12月共845例接受索拉非尼($n=483$)或舒尼替尼($n=362$)治疗患者的临床疗效,研究结果显示索拉非尼组与舒尼替尼组患者中位PFS为11.1个月 vs. 10.0个月($P=0.028$),中位OS为24个月 vs. 24个月($P=0.298$),两组患者无论是在PFS还是OS上均无显著性差异^[6]。

3 存在问题

3.1 缺少可靠的生物学标记物指导选择治疗方案

从2006年起,学术界一直在寻找指导临床靶向药物治疗晚期肾癌的生物学标志物,试图通过对肿瘤组织中的相关靶点检测和(或)循环系统中蛋白标志物、核酸标志物、细胞因子等标志物的检测,探寻与晚期肾癌靶向治疗预后及预测的相关性,但截至目前尚未发现学术界公认的可用于指导转移性肾癌患者循环血液中的生物学标志物^[7]。

3.2 原发病灶病理特点与转移病灶的关系

治疗晚期肾癌患者时,基本上认定原发病灶的病理特点与转移病灶相同,所以对既往有原发病灶病理结果的患者,往往不再行转移病灶的病理检查,而是依据肾原发病灶的病理类型进行靶向治疗。但有研究结果显示,肾癌原发病灶与转移病灶的 mRNA 存在差异,肾癌原发病灶与转移病灶的蛋白表达也存在差异^[8]。但目前对此的相关研究较少,尚无明确的结论。

3.3 用药不规范

国内有关舒尼替尼的用药剂量仅为 25 mg/d,该剂量难以取得良好的临床疗效。

4 结语

综上所述,目前已有 11 种靶向治疗方案用于晚期肾癌的治疗,使得晚期肾癌患者的生存期延长。临床上培唑帕尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗+IFN、阿西替尼、索拉非尼 5 种靶向药物一线治疗晚期肾癌患者的中位 OS 结果相似。应开发更佳的肿瘤标志物用以指导个体化的临床用药方案,探索多药联合方案,进一步提高临床疗效,同时重视预防靶向治疗带来的不良反应,以提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] International human genome sequencing consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome[J]. Nature, 2004, 431

(7011):931-945.

- [2] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(6): 804-834.
- [3] 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.
- [4] Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M. et al. Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99:324-331.
- [5] Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 107:44-53.
- [6] Zhang HL, Sheng XN, Li XS, et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):16.
- [7] Zhang T, Zhu J, George DJ, et al. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: circulating biomarkers to guide antiangiogenic and immune therapies[J]. Urol Oncol, 2016, 34(11):510-518.
- [8] Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Szczylik C. Are primary renal cell carcinoma and metastases of renal cell carcinoma the same cancer[J]? Urol Oncol, 2016, 34(5):215-220.

(2017-08-11 收稿)

(2017-12-07 修回)

(编辑:张侃 校对:武斌)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章荐读:南充市 3 299 例甲状腺肿瘤临床病理分析

甲状腺肿瘤是最常见的内分泌系统肿瘤,已成为近 20 年癌症谱中上升速度最快的肿瘤之一,目前已经成为女性第五大最常见的肿瘤。甲状腺肿瘤多起病隐匿,生物学特性多变,一般良、恶性肿瘤的症状和体征无明显的区别,易误诊,而且其恶性肿瘤的恶性程度不同,治疗方法与预后也差异较大。目前肿瘤的确诊必须依据病理诊断。因此,病理科保存的资料是统计肿瘤发病情况的较为可靠的依据。《中国肿瘤临床》2017 年第 8 期“癌情报告”栏目刊文,报道 2001 年 1 月至 2015 年 12 月 15 年间川北医学院附属医院活检病理档案中的全部甲状腺肿瘤病例(3 299 例),以探讨甲状腺肿瘤发病趋势和构成情况,以期为该地区制定甲状腺肿瘤的防治策略提供科学依据。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部