

术前应用索拉非尼/舒尼替尼治疗局部晚期肾癌患者的临床分析

张海梁,施国海,叶定伟*

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科,上海 200127

[摘要] 目的:初步探讨术前索拉非尼/舒尼替尼治疗对局部晚期肾癌患者围手术期参数的影响。方法:2008年3月—2013年3月复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科采用索拉非尼或舒尼替尼治疗局部晚期(\geq T3b期)肾细胞癌患者23例,男19例,女4例,中位年龄63岁。索拉非尼治疗12例,舒尼替尼治疗11例。结果:12例索拉非尼治疗患者中1例部分缓解,10例疾病稳定,1例疾病进展;11例舒尼替尼治疗患者中1例部分缓解,9例疾病稳定,1例疾病进展。两种靶向药物使肾脏肿瘤最大径分别缩小14.3%和11.8%。11例合并下腔静脉癌栓的病例,8例治疗后癌栓退缩,2例癌栓降级,其中7例接受手术治疗。12例T4期病例中7例肾肿瘤缩小,1例达到部分缓解并降期,其中5例接受手术治疗。术前停药时间6~19 d,手术时间120~250 min,术中出血量120~1 600 mL,术后引流量170~560 mL,术后住院6~14 d。术后并发症Clavien分级,1级3例,2级6例,无3级及以上并发症。随访至2017年3月,15例患者出现肿瘤复发或转移,中位无疾病进展生存期为22个月(3~102个月),中位总生存时间为51个月(11~102个月)。结论:术前索拉非尼/舒尼替尼治疗局部晚期肾癌可使大部分患者的肾脏肿瘤缩小,且相对安全可行,并未显著增加围手术期并发症。

[关键词] 肾肿瘤;局部晚期;术前靶向治疗;手术

[中图分类号] R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)03-360-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180316

全世界每年约有20万例新发肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)病例,85 000例肾癌患者死亡^[1]。透明细胞RCC,约占RCC的75%~85%,通常存在染色体3p的等位缺失,同时伴有Von Hippel-Lindau(VHL)肿瘤抑制基因的突变失活。已知VHL相关RCC有血管形成的特征,这些肿瘤能产生高水平的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。此外,近期研究提示散发透明细胞RCC, VEGF表达水平升高,可能参与自分泌,刺激肿瘤细胞生长,或旁分泌刺激性新生血管形成。

血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitor, VEGF-TKI)类药物可抑制RCC周围新生血管,从而起到抑制肿瘤生长的作用,其中舒尼替尼、索拉非尼已获批用于进展期RCC的一线或二线治疗^[2-3]。然而,这些药物在局部晚期RCC中的应用报道尚不多,多数小样本回顾性研究结果显示,术前应用VEGF-TKI类药物可缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,降低癌栓分级,可能有利于提高肿瘤切除率。

然而,VEGF-TKI类药物对局部晚期RCC手术的影响至今尚无确切报道,本文拟就术前使用索拉非尼或舒尼替尼后,局部晚期肾癌患者术前停药时间、术中出血量、术后引流量、术后住院时间、并发症分级等进行初步分析,评价此类药物对局部晚期肾癌手术的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2008年3月—2013年3月复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科采用索拉非尼或舒尼替尼治疗不伴有远处转移(M0)的局部晚期(\geq T3b期)RCC患者23例,男19例,女4例,中位年龄63岁(19~81岁),体重指数(body mass index, BMI)17.30~33.51 kg/m²。根据美国东部肿瘤协作组活动状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)标准,大部分患者具有良好的体能状态, ECOG PS 0分12例,1分8例,2分9例。左肾肿瘤9例,右肾肿瘤14例,所有患者均为初诊患者,均未曾接受肾肿瘤相关手术治疗或系统药物治疗。靶向药物治疗前均经肾肿瘤穿刺活检,病理诊断明确为RCC或肾脏恶性肿瘤,病理类型以肾透明细胞癌为主18例

[基金项目] 上海市自然基金面上项目(16ZR1406400)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dwyeli@163.com

(78.3%),其余为乳头状肾细胞癌1例(4.3%)、腺癌或低分化癌4例(17.4%);肿瘤细胞核分级为2级8例(34.8%),3级10例(43.5%),4级1例(4.3%)和无法分级4例(17.4%)。11例合并下腔静脉癌栓。临床分期为T3b 7例,T3c 7例,T4 12例。

1.2 方法

1.2.1 术前靶向药物治疗方案

23例局部晚期肾癌患者中,12例接受索拉非尼治疗,11例接受舒尼替尼治疗。索拉非尼的初始剂量为400 mg,1 d 2次持续口服;舒尼替尼的初始剂量为50 mg,1 d 1次连续服药4周,暂停2周。随访过程中若出现严重药物相关不良反应(≥ 3 级)可酌情适当减量或者暂时停药。治疗持续至手术前或疾病进展。12例索拉非尼治疗的患者中9例(75.0%)坚持标准剂量400 mg,1 d 2次连续口服,3例(25.0%)因不良反应而减量至400 mg,1 d 1次连续口服;11例舒尼替尼治疗的患者中7例(63.6%)坚持标准剂量50 mg,1 d 1次,连续服药4周暂停2周,2例(18.2%)因不良反应而剂量减量至37.5 mg,1 d 1次,连续服药4周暂停2周,2例(18.2%)因不良反应而减量至25 mg,1 d 1次,连续服药4周暂停2周。

1.2.2 疗效及不良反应评价

肿瘤疗效评估根据实体瘤疗效评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1版进行评估^[4]。靶向治疗后每6周复查肾脏CT或MRI评价肾脏肿瘤最大径变化,每3周复查血常规、肝肾功能、尿常规评价血液学和不良反应。不良反应的严重程度根据通用术语标准不良事件(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)3.0版进行分级^[5]。

1.2.3 手术治疗方案和术后并发症评估

所有局部晚期RCC患者在靶向药物治疗后进行疗效评估,具备手术条件且无手术禁忌证的患者接受进一步手术治疗,均采用开放手术,取经腹肋缘下切口,行根治性肾切除术,合并下腔静脉癌栓的患者同时行癌栓切除,如伴有肿瘤局部侵犯结肠、脾脏、胰腺尾部、肝脏、肌肉等,同时切除受累器官的部分组织,实现肾肿瘤的大块完整切除。如术中探查发现肾门或腹膜后淋巴结肿大,同时行肿大淋巴结切除,不常规行腹膜后淋巴结清扫术。术后并发症通过Clavien分级系统进行评价。

1.3 统计学方法

总生存以首次服用VEGF-TKI的时间为研究起点,研究终点为死亡或末次随访时间。无疾病进展

生存时间(progress free survival, PFS)以首次服用VEGF-TKI时间为研究起点,研究终点为疾病进展、出现复发转移、死亡或末次随访时间。使用统计软件SPSS 20.0进行数据处理分析。采用Kaplan-Meier生存分析方法描述生存过程。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前靶向治疗的疗效

23例局部晚期RCC患者在接受索拉非尼或舒尼替尼治疗后,每6周进行肾脏增强CT或MRI检查评估肾肿瘤最大径变化。中位治疗12周(6~24周)后,12例索拉非尼治疗的患者中1例部分缓解(partial response, PR),10例疾病稳定(stable disease, SD),1例疾病进展(progressive disease, PD),其中7例患者最终完成肾肿瘤切除术;11例舒尼替尼治疗的患者中1例PR,9例SD,1例PD,其中5例患者最终完成肾肿瘤切除术。肾脏肿瘤最大径变化-55.8%~+33.3%,中位缩小13.1%,索拉非尼和舒尼替尼使肾脏肿瘤最大径分别缩小14.3%和11.8%。

2.2 术前靶向治疗对肿瘤分期和癌栓的影响

靶向药物治疗后,12例T4期病例中有7例肾肿瘤最大径缩小,其中1例(8.3%)达到PR并降期至T1b期,最终5例患者成功手术切除肾肿瘤。11例合并下腔静脉癌栓的病例中,7例(63.6%)出现癌栓退缩,其中2例(18.2%)达到癌栓降级(1例从IV级降至II级,1例从III级降至II级),最终7例患者手术成功切除肾肿瘤和癌栓。

2.3 手术治疗的安全性

在完善术前评估后,9例未能手术的具体原因是高龄(2例)、心肺严重合并症(2例)、患者拒绝手术治疗(2例)、4级癌栓(1例)、肾肿瘤侵犯胰头和十二指肠(1例)、疾病快速进展恶化(1例)。14例患者接受进一步手术治疗,其中1例肿瘤大范围累及十二指肠,1例癌栓大面积侵犯下腔静脉壁,剖腹探查后无法实施手术切除,其余12例成功实施根治性肾切除。

12例成功实施根治术的患者术前停药6~19 d(中位8.5 d),手术时间120~250 min(中位175 min),术中出血量120~1 600 mL(中位420 mL),术后引流量170~560 mL(中位275 mL),术后住院6~14 d(中位8.5 d)。术后并发症Clavien分级,1级3例,2级6例(4例输血、1例感染、1例肠梗阻全肠外营养),无3级及以上并发症。未出现切口脂肪液化及延迟愈合

情况。

2.4 术后治疗、随访和预后

9例未能接受手术以及2例仅剖腹探查的患者仍继续使用原靶向药物治疗直至PD。12例手术切除的患者术后改用干扰素- α 300万U隔日皮下注射6个月,后定期随访。随访至2017年3月,23例患者中15例出现肿瘤复发或转移。Kaplan-Meier生存分析中位PFS为22个月(3~102个月),中位总生存时间(overall survival, OS)为51个月(11~102个月)。其中未能手术切除肾肿瘤的患者11例,中位PFS为15个月,中位OS为29个月;而接受肾肿瘤切除的患者12例,中位PFS为56个月,中位OS为65个月;两组比较,差异有统计学意义($P < 0.001$,图1)。

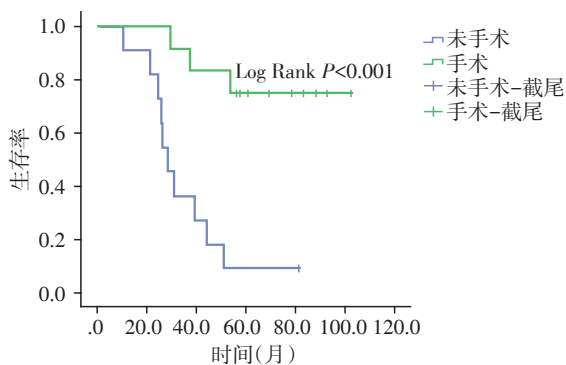


图1 手术与未手术患者的生存曲线

3 讨论

术前靶向治疗应用于局部晚期RCC仍处于初步阶段,需要慎重选择病例进行更详细的临床研究以获取更多循证学证据。术前治疗的优点主要有:具有根除微小转移的效果;原发肿瘤的缩小或降级会降低手术并发症;术前治疗有助于更好地了解疾病对某些药物的敏感性,并有助于以后的治疗选择。主要缺点在于可能会增加肿瘤局部进展甚至全身播散的风险,错过根治时机;也有可能改变肿瘤生物学活性而影响以后药物治疗的效果;术前治疗的不良反应可能会增加手术并发症的发生^[6]。

本组病例中,69.6%(16/23)的患者在术前索拉非尼或舒尼替尼治疗中仅出现1度及以下的药物相关不良反应,可以维持标准剂量,治疗安全性在可接受范围。药物治疗后,23例患者的肾脏肿瘤最大径中位缩小13.1%,12例T4期病例中有7例肾肿瘤最大径缩小,其中1例(8.3%)降期至T1b期;11例合并下腔静脉癌栓的病例中,7例(63.6%)出现不同程度的癌栓退缩,其中2例(18.2%)达到癌栓降级。从

本研究的初步数据可见,术前靶向治疗缩小肾脏原发肿瘤的可能性较大,但肿瘤缩小的幅度并不满意。这与以往报道的数据基本相符,Cowey等^[7]报道索拉非尼治疗后,肾脏原发灶平均仅缩小9.6%,Hellelenthal等^[8]报道舒尼替尼治疗后,肾原发肿瘤平均缩小11.8%,Cost等^[9]报道下腔静脉癌栓降级比率为12%。综合分析,术前使用索拉非尼和舒尼替尼,虽可使大部分患者的肾肿瘤和下腔静脉癌栓缩小,但缩小幅度有限,术前靶向治疗可能会使少数患者的手术难度下降。

通过对围手术期参数的统计,发现术前靶向治疗并未显著增加围手术期并发症的发生率。术前中位停药8.5d,术中中位出血量420mL,4例患者需要输血治疗,所有病例均未发生Clavien 3级及以上并发症,也未出现切口脂肪液化及延迟愈合情况。Cowey等^[7]在30例术前使用索拉非尼的前瞻性研究中没有观察到任何伤口裂开、延迟愈合或出血增加的情况。术前舒尼替尼治疗的两个II期临床研究中报道了13%的患者伤口愈合延迟。而在阿昔替尼新辅助治疗的研究中,只有1例患者(4.2%)出现了创面愈合并发症,并通过保守治疗痊愈。同样,在培唑帕尼的新辅助研究中,也没有出现切口裂开或愈合延迟的情况。回顾分析MD Anderson癌症中心70例接受术前靶向治疗RCC患者和103例接受即刻肾切除术的总体手术相关并发症发生率,两组并发症发生率没有统计学差异^[10]。因此,术前靶向治疗安全可行。

本组有1例T4期患者在8周的索拉非尼治疗期间肿瘤迅速进展,并出现肺转移和骨转移。从RCC的生物学行为分析,一部分RCC呈高度恶性表现,尤其是T4期病例,即便手术根治后,复发转移率高达80%,5年生存率仅20%。因此该病例的疾病进展与术前靶向治疗是否相关并不明确。

术前靶向治疗后肿瘤的质地、肿瘤周围的粘连程度和肿瘤血管分布情况很难使用客观指标进行评价。根据本研究,术前靶向治疗后,瘤体变得苍白,周围怒张血管明显减少,可减少术中出血,但肿瘤周围局部粘连纤维化会随着用药时间的延长而加重,使术中骨骼化肾动静脉的难度增加。此外,靶向治疗后缩小的肾脏肿瘤质地更加坚硬,有利于降低术中肿瘤破裂播散种植的风险。

本组病例数不多,所收集的数据也属回顾性资料,故统计学上的说服力不够充分,尚需积累更多
(下转第372页)

- 1999, 52(1):29-34
- [10] Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: proof of principle[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(3):340-346
- [11] Chan P, Dinniwell R, Haider MA, et al. Inter-and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5):1507-1515
- [12] Taylor A, Powell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2):250-257
- [13] Van De Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, De Kort GA, et al. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: what margins do we need?[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2):233-240
- [14] Eminowicz G, Motlib J, Khan S, et al. Pelvic organ motion during radiotherapy for cervical cancer: understanding patterns and recommended patient preparation [J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 2016, 28(9):e85-e91
- [15] Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, et al. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(5):1109-1119
- [16] 刘跃平, 刘新帆, 李晔雄, 等. 膀胱充盈状态对前列腺癌三维适形放疗靶区和重要器官的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(1):48-51
- [17] 张亮, 鞠永健, 王高仁, 等. 前列腺癌 IMRT 中膀胱充盈状态对靶区及 OAR 影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(5):382-385
- [18] Fiorino C, Foppiano F, Franzone P, et al. Rectal and bladder motion during conformal radiotherapy after radical prostatectomy[J]. *Radiother Oncol*, 2005, 74(2):187-195
- [19] Fokdal L, Honoré H, Høyer M, et al. Impact of changes in bladder and rectal filling volume on organ motion and dose distribution of the bladder in radiotherapy for urinary bladder cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(2):436-444
- [20] Jhingran A, Salehpour M, Sam M, et al. Vaginal motion and bladder and rectal volumes during pelvic intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):256-262
- [收稿日期] 2017-02-24

(上接第362页)

病例,进一步证实局部晚期RCC术前靶向治疗的有效性和安全性。然而临床这类病例相对较少,很难开展前瞻性的临床随机对照研究予以论证。本组病例的治疗结果虽尚属满意,但我们认为上述策略和方法也并非适用于所有病例,实际临床工作中必须慎重选择合适的病例进行术前靶向药物治疗。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90
- [2] 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
- [3] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2):125-134
- [4] Eisenhauer EA, 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(2):228-247
- [5] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176-181
- [6] Timsit MO, Albiges L, Méjean A, et al. Neoadjuvant treatment in advanced renal cell carcinoma: current situation and future perspectives [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(12):1559-1569
- [7] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9):1502-1507
- [8] Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2010, 184(3):859-864
- [9] Cost NG, Delacroix SE, Sleeper JP, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus [J]. *Eur Urol*, 2011, 59(6):912-918
- [10] Chapin BF, Delacroix SE, Culp SH, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(5):964-971
- [收稿日期] 2017-07-08