

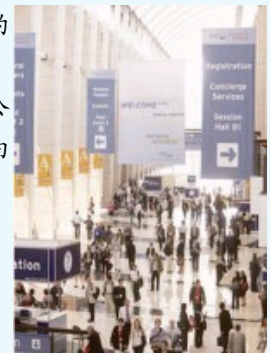


2011年ASCO转移性肾癌内科治疗进展

2011-07-08 02:57 稿源：《医师报》

北京大学肿瘤医院 盛锡楠 郭军

晚期肾癌对传统放化疗不敏感，自2005年美国FDA批准索拉非尼用于晚期肾细胞癌的治疗以来，晚期肾癌的治疗发生了划时代的巨变，进入了靶向治疗为主的时代。在过去的6年里共有6种靶向药物（索拉非尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗、替西罗莫司、依维莫司、帕唑帕尼）获美国FDA批准用于晚期肾癌的治疗。2011年ASCO大会公布了Axitinib用于晚期肾癌的二线治疗的临床试验结果，相信很快也会得到FDA批准，目前用于晚期肾癌的靶向药物增至7种，肾癌也因此成为所有肿瘤中靶向治疗药物最多的恶性肿瘤。



新的靶向药物不断出现

原有索拉非尼、贝伐珠单抗、舒尼替尼、替西罗莫司等四大靶向药物治疗的基础上，新的靶向药物层出不穷，且前景看好，尤其是在抗VEGF等治疗失败的二线治疗上。

一线治疗

2009年10月美国FDA批准帕唑帕尼用于晚期肾癌的靶向治疗，为晚期肾癌的治疗提供了新的治疗选择。帕唑帕尼是一种新的口服抗血管生成的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其主要作用靶点为VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- α 、PDGFR- β 和c-KIT。

2009年ASCO大会公布了帕唑帕尼治疗初治或细胞因子治疗失败或不能耐受细胞因子治疗的进展期或转移性肾细胞癌的随机安慰剂对照III期临床试验，共入组435例患者。结果显示，帕唑帕尼治疗组与安慰剂组有效率分别为30%与3%；中位无进展生存（PFS）分别为9.2个月与4.2个月（ $P < 0.00001$ ），证实帕唑帕尼治疗转移性肾癌能够显著提高疗效，延长疾病无进展生存。分层分析发现，一线治疗患者中，两组PFS分别为11.1个月与2.8个月（ $P < 0.00001$ ），而药物的主要不良反应为高血压（40%）、腹泻（52%），毛发颜色改变（38%）、恶心（26%）等，常见的实验室检查异常为ALT增高（53%）。基于上述试验结果，2010年NCCN指南将其作为1类证据推荐为转移性肾癌的一线治疗。

虽然帕唑帕尼在III期双盲临床研究中取得了与舒尼替尼相媲美的疗效，但由于该研究对照治疗选择了安慰剂治疗，且仅部分患者为一线治疗，因此该试验结果引起争议。为进一步明确帕唑帕尼一线治疗晚期肾癌的疗效，2008年底启动了VEG108844研究，该研究为评价帕唑帕尼与舒尼替尼比较，一线治疗未治的进展期或转移性肾细胞癌患者的随机对照的III期临床试验，包括北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科在内的数家医院参与了这项国际多中心研究。这项头对头研究有助于更好地进行肾癌一线治疗的药物选择，结果值得期待。

另外，近两年来新出现的一些多靶点抗血管生成抑制剂新药，如AV-951, Bay 73-4506, Linifanib, 在近两年的ASCO大会上也报告了相关的II期研究，在晚期肾癌的一线治疗中观察到了较好的疗效，单药的有效率为20%~30%，而相应的不良反应大多可以耐受，这些研究的PFS及总生存期（OS）均在进一步随访中，同时也在准备进一步的III期临床研究。

二线治疗

转移性肾癌的二线治疗方面，既往NCCN指南中仅有索拉非尼推荐作为细胞因子治疗失败的二线治疗，随着抗血管生成靶向药物的应用增多，针对这些药物失败后的治疗更值得关注与期待。

对于细胞因子治疗失败的患者，索拉非尼被推荐作为标准的二线治疗，2010年开始NCCN指南增加了一项选择，将帕唑帕尼作为1类证据推荐用于细胞因子治疗失败患者的治疗。其III期临床试验VEG105192研究奠定了理论基础，该研究中细胞因子治疗失败的患者203例，分层分析显示帕唑帕尼治疗可延长PFS（7.4个月 vs. 4.2个月， $P < 0.001$ ）。

而针对抗VEGF的TKI治疗失败的患者，2009年FDA批准了RAD001（依维莫司）用于转移性肾癌接受索拉非尼或舒尼替尼治疗失败后的治疗，NCCN将其作为1类证据推荐用于VEGF-TKI治疗失败后的二线治疗。RAD001是一种口服的mTOR抑制剂。III期临床试验（RECORD1研究）用于治疗既往VEGFR-TKI治疗（包括贝伐珠单抗）失败的转移性肾癌，与安慰剂或空白治疗进行对照。结果显示，治疗组部分缓解（PR）者为3例（1%），疾病稳定（SD）者为171例（63%），而安慰剂组无PR，SD者为44例（32%），两组的临床获益率分别为64%和32%，治疗组中位PFS显著延长（4.0个月 vs. 1.9个月）。

	总共 (N=44例)	既往舒尼替尼 治疗(N=32例)	既往贝伐珠单抗 治疗(N=12例)
客观有效率	9例(20%)	5例(16%)	4例(33%)
疾病控制率	31例(77%)	21例(66%)	10例(83%)
中位PFS	9.23个月 (95% CI: 5.42月-NA)	12.06个月 (95% CI: 6.14月-NA)	8.05个月 (95% CI: 2.76月-11.93月)

2011年ASCO大会报告了Axitinib二线治疗转移性肾癌的III期临床研究，与索拉非尼比较，能延长PFS时间，不久的将来针对TKI治疗失败的二线药物可能会多一项选择。Axitinib为多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，主要靶点为VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β与c-KIT。III期临床试验（AXIS试验）用于治疗既往VEGFR-TKI治疗（包括贝伐珠单抗）失败的转移性肾癌，与索拉非尼治疗进行对照，共入组723例患者。最终结果显示，Axitinib治疗组有效率19.4%，索拉非尼对照组为9.4%，两组具有统计学差异，两组中位PFS分别为6.4个月与4.7个月，Axitinib治疗组PFS显著延长（表1）。

另外针对VEGFR-TKI治疗失败后的二线治疗，2011年ASCO大会也报告了帕唑帕尼用于舒尼替尼或贝伐珠单抗治疗失败的一项II期临床研究，共44例患者，客观有效率20%，疾病控制率77%，中位PFS为9.23个月，亚组分析显示，既往舒尼替尼治疗与贝伐珠单抗治疗患者的中位PFS分别为12.06与8.05个月（表2），其结果值得进一步研究。

近年来ASCO大会还报告了Perifosine、ABT-869等新药用于VEGFR抑制剂失败后的临床研究。其中Perifosine的作用靶点为AKT、MAPK、JNK，其II期临床研究入组一线VEGFR抑制剂治疗失败的转移性肾癌患者46例，其中肾透明细胞癌37例。结果显示，可评价44例，PR占5%，稳定12周以上占43%。ABT-869是口服的VEGF及PDGFR受体激酶抑制剂，研究入组53例舒尼替尼治疗进展的患者。结果显示，ABT-869二线治疗，PR占18.1%，SD占54.5%，中位TTP仍能达到4.9个月，其结果令人鼓舞。

靶向药物临床研究继续深入

靶向药物单药治疗的研究进展

贝伐珠单抗联合干扰素（IFN-α）已经被证实可以提高进展期肾癌的有效率，延长PFS，2007年8月欧洲批准其用于转移性肾癌的治疗，NCCN也将其推荐为转移性肾癌的一线治疗。2009年ASCO大会报道了AVOREN研究的最终结果，贝伐珠单抗联合干扰素治疗组与单药干扰素治疗的客观有效率分别为31%与12%，中位PFS分别为10.4个月与5.5个月（HR=0.57），而两组OS分别为22.9个月与20.6个月，由于患者治疗失败后接受了后续治疗，未能得到统计学差异。同样结果在美国CALGB90206研究中也得到了证实，联合治疗组和单药治疗组的PFS分别为8.5个月和5.2个月，OS分别为18.3个月和17.4个月。分层分析显示，两组MSKCC评分为低危的患者OS分别为32.5个月和33.5个月，中危患者为17.7个月和16.1个月，高危患者为8.4个月和4.9个月。贝伐珠单抗联合IFN-α显著改善了RR和PFS，OS有延长趋势，但未达到统计学差异。

有关舒尼替尼的临床研究，2011年ASCO大会报告了一项用于初治肾癌脑转移的II期临床研究，结果其未获得客观缓解，因此不建议首选治疗。美国纪念Sloan-Kettering癌症中心（MSKCC）的一项国际III期临床研究分析了与接受舒尼替尼治疗者OS相关的预后因素，其多变量分析结果显示，血钙浓度较低（P<0.0001）、诊断至治疗间隔≥1年（P=0.0005）、乳酸脱氢酶水平较低（P=0.0008）、血红蛋白浓度较高（P=0.0013）、ECOG体能状态（PS）评分为0（P=0.0021）、无骨转移（P=0.0251）的患者，其OS较长。

靶向药物联合治疗的研究进展

多种靶向药物在转移性肾癌的治疗方面取得了成功，但总体客观有效率最高不超过40%，另外有些患者由于不能耐受不良反应，不能接受某些靶向药物的治疗，导致其疗效受限。目前已经开始尝试靶向药物与细胞因子、靶向药物与化疗及靶向药物间的联合，以期提高客观有效率与改善生存。

现有靶向药物中，以索拉非尼为主进行的联合治疗尝试较多，如联合化疗、白介素-2、IL-21、依维莫司等，2009年ASCO大会报告了索拉非尼联合吉西他滨与卡培他滨一线治疗转移性肾细胞癌的II期临床研究（SOGUG-02-06试验），该研究纳入40例转移性肾癌患者，接受索拉非尼400 mg，bid，联合卡培他滨+吉西他滨进行治疗，21天为一周期，6周期后接受索拉非尼400 mg，bid的维持治疗。结果显示，患者的PFS为10.32个月，总有效率（RR）为47.22%。最常见的3级以上毒性反应是手足皮肤反应（27.8%），其次为疲乏无力（16.7%）和中性粒细胞减少（13.9%）。该临床研究的初步结果优于先前的吉西他滨和卡培他滨治疗肾细胞癌的结果（PFS为5~8个月，RR为8%~16%）及索拉非尼单药治疗的结果（PFS为6~8个月，RR为5%~24%）。北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科的单中心、单组研究，索拉非尼联合吉西他滨、5-氟尿嘧啶（5-FU）治疗转移性肾癌的有效率亦达到37%。

另外还有贝伐珠单抗联合CCI-779治疗的临床研究，入组患者35例，25例可评价，贝伐珠单抗10 mg/kg，q2w，CCI-779 25 mg qw。结果显示，PR率为16%，SD率为72%，在TKI治疗失败的患者中，临床获益率仍有88%。RAD-001联合索拉非尼治疗的I期临床研究，入组患者15例，13例可评价，3例PR，6例稳定；目前这些研究仍在继续。

靶向治疗的序贯应用

RECORD-1研究证实了VEGFR-TKI治疗失败后接受依维莫司治疗的临床获益，这为TKI治疗失败后序贯应用依维莫司治疗提供了可靠的

循证医学证据，2011年ASCO大会报告了TKI治疗失败后Axitinib 二线治疗获益的临床研究，但除此之外，其他靶向药物之间如何进行序贯应用，尚无明确证据，这也是临床治疗所面临的新问题。

2009年ESMO大会上AVOEN研究公布了一项数据，即采用贝伐珠单抗+IFN治疗后，TKI序贯治疗，患者中位OS可达38.6个月，值得关注。入组AVOEN研究的649例患者中，贝伐珠单抗+IFN治疗组与安慰剂+IFN治疗组分别有180例（55%）与202例（63%）治疗失败后接受了后续治疗，大部分（分别为148例与171例）接受了1种或2种后续TKI靶向治疗，如索拉非尼、舒尼替尼，结果显示两组人群接受后续靶向治疗后，中位OS分别为38.6个月与33.6个月。这与舒尼替尼III期临床试验最终结果报告的中位OS为26.4个月相比，有了明显提高，虽然该研究结果仍需大规模随机试验的证实，但提示靶向药物的序贯治疗可以提高患者的总生存。

结语

由于肾癌自身的生物学特点，以及基础研究的进展，使之成为实体瘤中靶向治疗获得成功的典范。相信对于肾癌，尤其是转移性的肾癌治疗，已经进入靶向治疗的时代，将会拥有更多和更加有效的治疗手段。未来的发展趋势，很有可能是寻找晚期肾癌的生物标志物，用于指导个体化的靶向治疗，从而更好地造福于晚期肾癌患者。