

【编委点评】 肾细胞癌简称肾癌,是泌尿系统常见的恶性肿瘤,占80%~90%。早期肾癌大多数行根治性肾切除后预后比较好,但是仍然有少数患者复发转移(大约为1%~2%),还有一些发现时已经晚期肾癌,目前分子靶向药物治疗已经成为晚期肾癌的标准治疗方案。当一线分子靶向药物(如舒尼替尼、索拉非尼)治疗失败后,二线分子靶向药物的选择显得至关重要。临床上依维莫司和阿昔替尼均被国内外指南推荐,可用于转移性肾癌的二线靶向治疗,然而选择依维莫司还是阿昔替尼尚无定论,研究结果也有不同。本研究观察依维莫司与阿昔替尼两者的疗效和不良反应,共44个病例,随访中位时间7.5个月,近期疗效显示中位PFS为4.4个月,中位OS为6个月。两者疗效比较依维莫司优于阿昔替尼,两者安全性无明显差异,故初步的观察已经显示,对于晚期mRCC依维莫司治疗具有优势。本文研究数据可靠,统计方法正确,两者比较有一定说服力。(王国民)

依维莫司与阿昔替尼二线治疗转移性肾细胞癌(mRCC)的临床疗效及不良反应比较

赖鹏² 胡晓轶^{1△} 郭剑明¹

(¹复旦大学附属中山医院泌尿外科 上海 200032; ²复旦大学附属中山医院厦门医院泌尿外科 厦门 361000)

【摘要】 目的 比较依维莫司与阿昔替尼二线治疗转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的临床疗效及不良反应。方法 回顾性分析2008年5月至2018年10月复旦大学附属中山医院收治的44例一线靶向药物(舒尼替尼)治疗后疾病进展(或不耐受)的mRCC患者的临床资料。所有患者均有病理诊断,其中透明细胞癌34例,非透明细胞癌10例。根据二线治疗方案,将患者分成依维莫司组(依维莫司10 mg, qd, n=25)及阿昔替尼组(阿昔替尼5 mg, bid, n=19)。比较两组的疗效和药物不良反应。结果 两组一般资料比较差异无统计学意义。最长随访时间为40.0个月,中位随访时间为7.5个月。依维莫司组无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为2.0~40.0个月,中位PFS为7.0个月;阿昔替尼组PFS为2.0~11.0个月,中位PFS为4.4个月,差异有统计学意义($P=0.032$)。依维莫司组总生存时间(overall survival, OS)为2.0~40.0个月,中位OS为9.0个月;阿昔替尼组OS为2.0~11.0个月,中位OS为5.6个月,差异有统计学意义($P=0.029$)。客观反应率(objective response rate, ORR):依维莫司组12.0%(3/25),阿昔替尼组15.7%(3/19),差异无统计学意义($P=0.717$)。疾病控制率(disease control rate, DCR):依维莫司组88.0%(22/25),阿昔替尼组78.9%(15/19),差异无统计学意义($P=0.416$)。依维莫司组常见不良反应为口腔炎及乏力,3/4级不良反应有3例(肺炎及贫血各1例,爆发性肝炎1例);阿昔替尼组常见不良反应为腹泻及肝功能损害,3/4级不良反应有1例(慢性肾功能不全),差异无统计学意义($P=0.721$)。结论 依维莫司治疗mRCC在疗效上优于阿昔替尼,不良反应上两者相当,故在二线治疗mRCC上依维莫司比阿昔替尼有优势。

【关键词】 转移性肾细胞癌(mRCC); 依维莫司; 阿昔替尼

【中图分类号】 R737.11 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.007

Comparison of the clinical efficacy and adverse reaction between everolimus and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients as the second-line treatment

LAI Peng², HU Xiao-yi^{1△}, GUO Jian-ming¹

复旦大学附属中山医院厦门医院孵化项目(2018ZSXMWK10)

[△]Corresponding author E-mail: mighu@sina.com

网络首发时间:2020-01-02 16:31:46 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20191231.0814.006.html

¹Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Urology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361000, Fujian Province, China)

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy and adverse reaction between Everolimus and Axitinib as the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **Methods** From May 2008 to Oct. 2018, 44 consecutive mRCC patients were retrospectively analyzed who had disease progression (or drug intolerance) after the first-line targeted therapy (Sunitinib) in Zhongshan Hospital, Fudan University. All patients' diagnoses were confirmed by pathology, including 34 cases of clear cell carcinoma and 10 cases of non-clear cell carcinoma. According to the different second-line treatment, the patients were divided into Everolimus group (Everolimus 10 mg, qd, $n=25$) and Axitinib group (Axitinib 5 mg, bid, $n=19$). The clinical efficacy and adverse reaction were compared. **Results** There was no statistical difference in general data between the two groups. The longest follow-up time was 40.0 months, the median follow-up time was 7.5 months. The progression-free survival (PFS) was 2.0 – 40.0 months in Everolimus group with the median PFS of 7.0 months. The PFS was 2.0-11.0 months in Axitinib group with the median PFS of 4.4 months ($P=0.032$). The overall survival (OS) was 2.0 – 40.0 months in Everolimus group with the median OS of 9.0 months. The OS was 2.0 – 11.0 months in Axitinib group with the median OS of 5.6 months ($P=0.029$). The objective response rate (ORR) was 12.0% (3/25) in Everolimus group, while 15.7% (3/19) in Axitinib group ($P=0.717$). The disease control rate (DCR) in Everolimus group was 88.0% (22/25), while 78.9% (15/19) in Axitinib group ($P=0.416$). The infrequent adverse reactions of Everolimus were stomatitis and fatigue, and there were 3 cases of 3/4 adverse reactions (1 case of pneumonia, 1 case of anemia and 1 case of fulminant hepatic failure). The infrequent adverse reactions of Axitinib were diarrhea and liver function damage, and there was 1 case of 3/4 adverse reactions (chronic renal insufficiency) ($P=0.721$). **Conclusions** The clinical efficacy of Everolimus was better than Axitinib. The adverse reactions of Axitinib was similar with Everolimus. Everolimus may be a better option in the second line treatment of mRCC.

【Key words】 metastatic renal cell carcinoma (mRCC); Everolimus; Axitinib

* This work was supported by Incubation Project of Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University (2018ZSXMWK10).

肾癌是泌尿外科常见的肿瘤,靶向药物治疗已经成为晚期肾癌的标准治疗方案,当一线靶向药物治疗失败后,二线靶向药物的选择至关重要^[1]。依维莫司和阿昔替尼均被国内外指南推荐,可用于转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的二线靶向治疗,但究竟选择依维莫司还是阿昔替尼尚无定论,有研究表明阿昔替尼与依维莫司疗效相当^[2],也有研究表明阿昔替尼优于依维莫司^[3]。目前国内尚无依维莫司与阿昔替尼对mRCC二线治疗疗效与安全性的对比研究。本文回顾性分析2008年5月至2018年10月复旦大学附属中山医院泌尿外科收治的44例mRCC患者的临床资料,旨在比较这两种治疗方案的疗效及不良反应,为我国mRCC患者的二线靶向治疗选择提供参考。

资料和方法

一般资料 选取2008年5月至2018年10月我科收治的mRCC患者44例。所有患者均有病理明确诊断,其中透明细胞癌34例,非透明细胞癌10例。所有患者均经过至少1个疗程的一线靶向药物(舒尼替尼)治疗后出现疾病进展或者不能耐受治疗(疾病进展39例,不能耐受5例)。纳入标准:临床资料完整;有可测量的肿瘤[参考实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1)];美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 ;有定期随访资料。排除标

准:既往已行二线靶向治疗。所有患者均签署知情同意书。

研究方法 根据二线治疗的药物,将患者分成依维莫司组及阿昔替尼组。依维莫司组($n=25$)患者口服依维莫司 10 mg(qd);阿昔替尼组($n=19$)患者口服阿昔替尼 5 mg(bid)。根据指南推荐,两组患者在治疗过程中均给予充分对症支持治疗,所有患者每天测量血压;每一个疗程进行安全性检查,每两个疗程复查CT/MRI评价疗效。两组患者治疗至出现肿瘤进展或患者不能耐受的不良反应即停止治疗。

主要评估指标是无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。其他观察指标包括总生存时间(overall survival, OS)、药物不良反应、客观反应率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)。疗效评价参考RECIST v1.1。药物不良反应评估标准及处理参见美国国家癌症研究所制定的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0, CTCAE v4.0)及2019年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)肾癌诊疗指南^[4]。

统计学方法 应用SPSS 17.0统计软件处理数据。计量资料首先采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布计量资料采用中位数表示,计数资料采用例数或百分数表示。应用Kaplan-meier法比较两组PFS及OS的差异,率的分析行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者年龄、性别等一般资料两组间比较差异无统计学意义(表1)。

所有患者最长随访时间为40.0个月,中位随访时间为7.5个月。依维莫司组PFS为2.0~40.0个月,中位PFS为7.0个月;阿昔替尼组PFS为2.0~11.0个月,中位PFS为4.4个月,依维莫司组优于阿昔替尼组($P=0.032$,图1)。依维莫司组OS为2.0~40.0个月,中位OS为9.0个月;阿昔替尼组OS为2.0~11.0个月,中位OS为5.6个月,依维莫司组优于阿昔替尼组($P=0.029$,图2)。

表1 患者一般资料

Tab 1 The general data of patients [n(%)]

Parameters	Axitinib	Everolimus
Age (y) ^a	55 (14-74)	58 (33-84)
Sex		
Men	16 (84)	17 (68)
Women	3 (16)	8 (32)
Pathology		
Clear cell carcinoma	14 (74)	20 (80)
Non-clear cell carcinoma	5 (26)	5 (20)
Disease sites		
1	8 (42)	13 (52)
>1	11 (58)	12 (48)
Sites of metastasis		
Lung	11 (58)	16 (64)
Extrapulmonary	14 (74)	16 (64)

^aMedian (range).

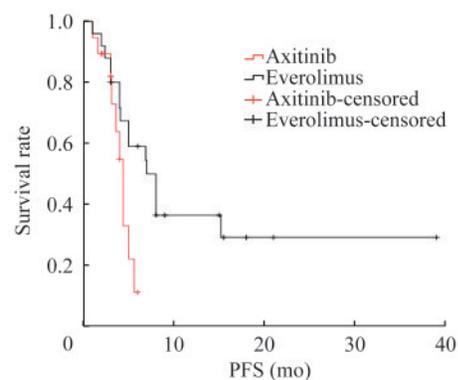


图1 阿昔替尼组与依维莫司组PFS比较

Fig 1 The comparison of PFS between Everolimus group and Axitinib group

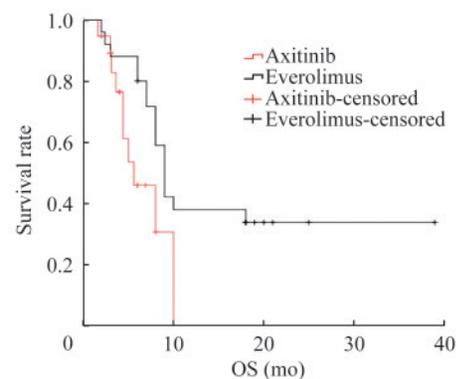


图2 阿昔替尼组与依维莫司组OS比较

Fig 2 The comparison of OS between Everolimus and Axitinib

阿昔替尼组部分缓解(partial response, PR) 3例,疾病稳定(stable disease, SD) 12例,疾病进展

(progressive disease, PD) 4例, DCR为78.9%(15/19), ORR为15.7%(3/19)。依维莫司组PR 3例, SD 19例, PD 3例, DCR为88.0%(22/25), ORR为12.0%(3/25), 与阿昔替尼组比较差异均无统计学意义($P=0.416, P=0.717$)。

依维莫司组1~2级不良反应主要为口腔炎17例(68.0%)和乏力14例(56.0%), 3~4级不良反应为贫血、肺炎和暴发性肝炎各1例(4.0%); 阿昔替尼组1~2级不良反应主要为腹泻6例(31.5%)、肝功能受损及呕吐各2例(10.5%), 3~4级不良反应为慢性肾功能不全1例(5.2%), 两组间3~4级药物不良反应差异无统计学意义($P=0.721$)。两组患者高血压发生率较低, 阿昔替尼组仅1例患者出现1级骨髓抑制。

讨 论

肾癌是泌尿外科常见的恶性实体肿瘤, 每年约有295 000例新诊断的肾癌, 并导致134 000人死亡^[5]。随着对肾癌发病机制的深入研究, 多种分子靶向药物在治疗晚期肾癌中得到广泛的应用。与传统的细胞因子免疫治疗相比, 分子靶向药物使患者的PFS及OS都得到了较大的提高。如大规模III期临床试验证实舒尼替尼较干扰素延长了5个月的PFS($P<0.01$), 并且延长了OS($P=0.03$)^[6]。最新的Meta分析中总结了舒尼替尼在一线治疗中PFS为9.3个月, OS为23个月^[7]。我们也证实了舒尼替尼在我国晚期肾癌患者中的疗效^[8]。但是我们通过临床实践发现一些晚期肾癌患者在使用一线分子靶向药物(舒尼替尼)治疗后疾病仍然进展, mRCC患者对一线治疗的耐药通常出现在治疗后的6~11个月^[9]。这时应给患者选择更合适的二线治疗方案。三期临床试验(Axis III)表明在二线治疗药物中阿昔替尼较索拉非尼改善了中位PFS(6.7个月 vs. 4.7个月, $P<0.000 1$), 并且有较高的ORR(19% vs. 9%, $P=0.000 1$)^[10]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在维持正常的细胞生理功能和肿瘤发生中都有重要作用, 是调控细胞功能的“主开关”。肾癌的发生、发展过程中存在着mTOR信号通路的基因、蛋白异常。Record-1研究证实mTOR抑制剂治疗晚期肾癌患者取得了良好的临床疗效^[11]。国内开展

的多中心注册研究(L2101研究)对依维莫司的安全性及疗效进行了评估, 结果表明中位PFS为6.9个月^[12], 高于Record-1研究的5.5个月^[11], 说明中国患者可以从依维莫司中得到更多的获益。最新Record-4研究也证实依维莫司作为二线治疗在一线治疗失败后可以延长患者的PFS^[13]。虽然大型临床研究(Checkmate025)已经证实纳武单抗较依维莫司能够提高患者OS(26.0个月 vs. 19.7个月)并且不良反应更少^[14], 但是由于费用及合法性等原因, 现在依维莫司仍是转移性肾癌二线治疗的常用药物。

有文献认为, 依维莫司在疗效上与阿昔替尼相仿, 而依维莫司价格较低, 患者经济负担较小^[15]。但国外最新的两个研究对依维莫司及阿昔替尼的优劣尚无定论^[2-3]。在本研究中, 直接比较阿昔替尼与依维莫司的疗效, 阿昔替尼组中位PFS为4.4个月, OS为5.6个月, 依维莫司组中位PFS为7.0个月, OS为9.0个月。结果表明, 在PFS及OS方面, 依维莫司二线治疗mRCC的疗效优于阿昔替尼。本研究中依维莫司组PFS及OS长于Record研究, 可能原因为病例数较少、依维莫司组随访时间较长及部分疗效较好所产生。在ORR方面, 阿昔替尼组与依维莫司组(15.7% vs. 12.0%)相当。阿昔替尼的ORR与Axis III研究报道的19%相似。而在Record-1研究中依维莫司的ORR同样较低, 在全部274例患者中仅有5例PR^[11]。

本研究中, 两组患者OS及PFS差值均较小, 主要原因可能有两点: 所有患者均接受一线靶向治疗后疾病进展或不能耐受, 自身肿瘤负荷较大, 一般情况相对较差, 二线治疗失败后肿瘤迅速进展, 导致疾病进展后生存期较短; 而国内目前仍然十分缺乏针对mRCC的三线、四线用药, 后继治疗乏力, 也是导致患者在二线治疗失败后较短时间内死亡的重要原因。

依维莫司组不良反应主要集中在口腔炎、乏力等, 3~4级不良反应为肺炎、贫血和暴发性肝炎; 阿昔替尼组不良反应包括腹泻、呕吐等, 3~4级不良反应为慢性肾功能不全。阿昔替尼组3~4级不良反应发生率与依维莫司组相似, 两者都有良好药物安全性。

综上, 依维莫司较阿昔替尼二线治疗mRCC在疗效上有优势, 不良反应相当, 用药安全性相同, 有

着更好的应用前景。本文为回顾性研究,且病例数较少,需进一步积累病例数量以及延长随访时间。

参 考 文 献

- [1] OCHOA CE, JOSEPH RW. Nivolumab in renal cell carcinoma: current trends and future perspectives [J]. *J Kidney Cancer VHL*, 2018, 5(1): 15-18.
- [2] LACOVELLI R, ROCCA CM, GALLI L, et al. The outcome to axitinib or everolimus after sunitinib in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(7): 705-709.
- [3] TAMADA S, IGUCHI T, KATO M, et al. Second-line treatment after sunitinib therapy in patients with renal cell carcinoma: a comparison of axitinib and mammalian target of rapamycin inhibitors[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(97): 31017-37025.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 2019中国临床肿瘤学会肾癌诊疗指南[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2019.
- [5] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009.
- [6] 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.
- [7] MORAN M, NICKENS D, ADCOCK K, et al. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data [J]. *Target Oncol*, 2019, 14(4): 405-416.
- [8] 胡晓轶, 王国民, 郭剑明, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾癌初步评价[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(5): 300-303.
- [9] 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.
- [10] MOTZER RJ, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 552-562.
- [11] MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456.
- [12] GUO J, HUANG Y, ZHANG X, et al. Safety and efficacy of everolimus in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy: an open-label phase 1b study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 136.
- [13] MOTZER RJ, ALYASOVA A, YE D, et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 441-448.
- [14] ESCUDIER B, SHARMA P, MCDERMOTT DF, et al. Checkmate 025 randomized phase III study: outcome by key baseline factors and prior therapy for Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(6): 962-971.
- [15] BUTI S, LEONETTI A, DALLATOMASINA A, et al. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy [J]. *Core Evid*, 2016, 11: 23-36.

(收稿日期: 2019 - 08 - 07; 编辑: 王蔚)