

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.024

文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0116-04

阿西替尼辅助肾部分切除术治疗转移性 肾细胞癌的疗效分析

谢福晨¹, 陈学栋¹, 郭桂军²

(1. 浙江省丽水市人民医院 泌尿外科, 浙江 丽水 323000; 2. 赣南医学院第一附属医院
泌尿外科, 江西 赣州 341000)

摘要: **目的** 分析阿西替尼辅助肾部分切除术治疗转移性肾细胞癌的疗效。**方法** 选取浙江省丽水市人民医院和赣南医学院第一附属医院 2016 年 1 月—2018 年 1 月行肾部分切除术的转移性肾细胞癌患者 120 例, 根据辅助药物的不同分为对照组和观察组, 对照组选用舒尼替尼, 观察组选用阿西替尼。比较两组患者的临床疗效、免疫学相关指标、生活质量、无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS)。**结果** 观察组客观缓解率、疾病控制率高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD3^+$ 差值高于对照组 ($P < 0.05$); 对照组与观察组治疗前后 HLA-DR⁺ 差值的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组和观察组治疗前, 以及治疗后 1、3、6 和 12 个月 KPS 评分比较, 结果: ①不同时间点的 KPS 评分有差别 ($P < 0.05$), ②两组的 KPS 评分有差别 ($P < 0.05$), 观察组较对照组 KPS 评分高, 生活质量较好, ③两组 KPS 评分变化趋势有差别 ($P < 0.05$)。观察组 PFS 和 OS 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿西替尼辅助肾部分切除术治疗转移性肾细胞癌疗效较好。

关键词: 癌, 肾细胞; 肿瘤转移; 分子靶向治疗; 药物治疗; 肾部分切除术 / 泌尿外科手术

中图分类号:

文献标识码: A

Curative effect of Axitinib-assisted partial nephrectomy in treatment of metastatic renal cell carcinoma

Fu-chen Xie¹, Xue-dong Chen¹, Gui-jun Guo²

(1. Department of Urology, Lishui People's Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of Axitinib-assisted partial nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. **Methods** A total of 120 patients with metastatic renal cell carcinoma who underwent partial nephrectomy in Lishui People's Hospital and the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University from January 2016 to January 2018 were selected and divided into a control group (Sunitinib) and an observation group (Axitinib) according to the differences of adjuvant drugs. Clinical efficacy, related immunological indicators, quality of life, progression-free survival time and overall survival time were compared between the two groups. **Results** The objective response rate and the disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The $CD4^+$ difference, $CD8^+$ difference and $CD3^+$ difference before and after treatment in the observation group were significantly bigger than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant

difference in HLA-DR⁺ difference before and after treatment between the control group and the observation group ($P > 0.05$). Comparison of the Karnofsky (KPS) score between the control group and the observation group before treatment, and 1, 3, 6 and 12 months after treatment revealed that the KPS scores at different time points were different ($P < 0.05$), the KPS score of the observation group was higher than that of the control group and the quality of life was better in the observation group, the change trends of the KPS scores of the two groups were different ($P < 0.05$). The progression-free survival time and the overall survival time of the observation group were longer than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Axitinib-assisted partial nephrectomy has obvious clinical effect for metastatic renal cell carcinoma.

Keywords: carcinoma, renal cell; neoplasm metastasis; molecular targeted therapy; drug therapy; nephrectomy

转移性肾细胞癌是泌尿系统高度恶性肿瘤之一, 患者 5 年生存率 $< 10\%$ ^[1]。据报道, 分子靶向药物治疗可显著改善高危转移性肾细胞癌患者的预后, 并降低术后复发转移风险^[2-5]。多项临床研究表明, 对多种药物治疗无效的转移性肾细胞癌患者, 阿西替尼有较好的疗效^[3-4]。目前临床上对阿西替尼用于转移性肾细胞癌的报道较少。本研究主要针对其辅助肾部分切除术进行临床研究, 探究其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月浙江省丽水市人民医院和赣南医学院第一附属医院收治的转移性肾细胞癌患者 120 例。纳入标准: ①首次确诊的转移性肾细胞癌患者。②未接受过相关药物、手术治疗。③无阿西替尼过敏症状。④美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 0 ~ 3 分。⑤患者及其家属同意并签署知情同意书。排除标准: ①精神疾病史等而无法配合治疗。②严重基础疾病而无法耐受手术治疗。根据所用药物的不同分为对照组和观察组, 对照组使用舒尼替尼 (H20130258, 美国辉瑞公司), 观察组使用阿西替尼 (H20150221, 美国辉瑞公司), 每组 60 例。其中, 对照组男性 37 例, 女性 23 例; 平均年龄 (59.1 ± 7.59) 岁。观察组男性 36 例, 女性 24 例; 平均年龄 (61.1 ± 6.59) 岁。所有患者伴器官或组织局部转移, 无重要脏器功能不全。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

对照组口服舒尼替尼 50 mg/次, 1 次/d, 服药 4 周, 停药 2 周; 观察组口服阿西替尼 5 mg/次, 2 次/d, 服药间隔时间 12 h。根据患者不良反应情况调整用药,

随访过程中若出现严重药物相关不良反应 (≥ 3 级) 可适当调整剂量或者暂时停药。治疗持续至手术前或疾病进展。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 (CTCAE) 进行分级。两组患者由本科经验丰富的同一名医师完成肾保留切除术。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 服药后每个治疗周期 (6 周) 复查肾脏 CT 或 MRI 评价肾脏肿瘤最大径的变化, 依照实体肿瘤疗效评估标准 (RECIST) 进行评估^[2]。①完全缓解 (complete response, CR): 所有靶病灶消失, 无新病灶出现, 且肿瘤标志物正常, 维持 ≥ 4 周。②部分缓解 (partial response, PR): 靶病灶最大直径之和减少 $\geq 30\%$, 维持 ≥ 4 周。③病情稳定 (stable disease, SD): 靶病灶最大直径之和缩小未达 PR, 或增大未达 PD 标准。④疾病进展 (progressive disease, PD): 靶病灶最大直径之和增加 $\geq 20\%$, 或出现新病灶。客观缓解率 (observe the objective remission rate, ORR) $= (CR + PR) / \text{总例数} \times 100\%$, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) $= (CR + PR + SD) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.3.2 免疫学相关指标 于治疗前 1 周及术后 2 周采集患者外周血, 采用流式细胞仪检测其中 T 淋巴细胞 CD3、CD4、CD8 和 HLA-DR 的阳性率, 了解治疗前后机体免疫水平^[6]。

1.3.3 生活质量 采用 Karnofsky (KPS) 评分评估治疗前, 以及治疗后 1、3、6 和 12 个月患者的生活质量。满分为 100 分, 得分越高表明健康状况越好, 且治疗后较治疗前提高 > 20 分表明有效^[7]。

1.3.4 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总中位生存期 (and overall survival, OS) 参考文献 [8], 比较两组患者的 PFS 和 OS。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用独立样本 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以百分比或率表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效评估

所有患者治疗时间 >1 个周期, 于 1 个周期后进行评估。对照组 CR 10 例, PR 20 例, SD 22 例, PD 8 例; 观察组 CR 20 例, PR 26 例, SD 12 例, PD 2 例。对照组 ORR 为 50.0%, 观察组为 76.7%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。对照组 DCR 为 90.0%, 观察组为 96.7%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较 ($n=60$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照组	10	20	22	8	50.0	86.7
观察组	20	26	12	2	76.7	96.7
χ^2 值					9.187	3.927
P 值					0.002	0.048

2.2 两组患者免疫学相关指标评估

对照组与观察组治疗前后的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD3^+$

差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。对照组与观察组治疗前后的 HLA-DR⁺ 差值比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血 T 细胞表型变化 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

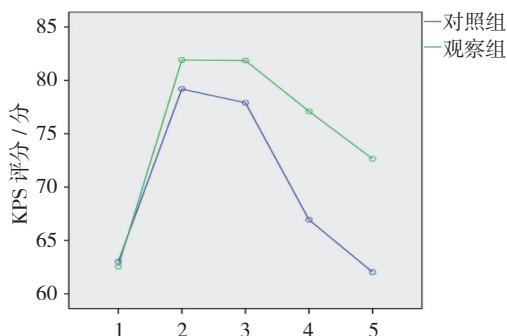
组别	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD3^+$	HLA-DR ⁺
对照组				
治疗前	30.1 $\pm$ 8.2	27.9 $\pm$ 8.8	60.9 $\pm$ 8.7	10.6 $\pm$ 9.1
治疗后	41.6 $\pm$ 8.9	32.4 $\pm$ 5.1	63.3 $\pm$ 8.9	9.4 $\pm$ 6.5
差值	11.5 $\pm$ 8.1	4.5 $\pm$ 5.2	2.4 $\pm$ 8.0	-0.8 $\pm$ 8.4
观察组				
治疗前	30.2 $\pm$ 8.5	28.0 $\pm$ 8.7	60.8 $\pm$ 8.6	10.8 $\pm$ 9.2
治疗后	45.1 $\pm$ 9.9	35.6 $\pm$ 8.9	67.5 $\pm$ 9.2	9.3 $\pm$ 6.6
差值	14.9 $\pm$ 8.1	7.6 $\pm$ 7.6	6.7 $\pm$ 7.6	-0.5 $\pm$ 7.8
t 值	2.056	2.252	2.714	0.183
P 值	0.044	0.028	0.008	0.856

2.3 两组患者生活质量评估

对照组和观察组治疗前, 以及治疗后 1、3、6 和 12 个月 KPS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 KPS 评分有差别 ($F=954.920$, $P=0.000$); ②对照组与观察组的 KPS 评分有差别 ($F=452.718$, $P=0.000$), 观察组较对照组 KPS 评分高, 生活质量较好; ③两组 KPS 评分变化趋势有差别 ($F=92.625$, $P=0.000$)。见表 3 和附图。

表 3 两组患者各时间点的 KPS 评分比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
对照组	62.45 $\pm$ 2.98	79.45 $\pm$ 2.66	77.45 $\pm$ 3.98	67.65 $\pm$ 3.56	62.32 $\pm$ 2.68
观察组	63.15 $\pm$ 2.56	82.45 $\pm$ 2.98	81.45 $\pm$ 2.88	77.25 $\pm$ 2.14	72.21 $\pm$ 2.44



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 个月; 3: 治疗后 3 个月; 4: 治疗后 6 个月; 5: 治疗后 12 个月

附图 两组患者 KPS 评分变化趋势

2.4 两组患者 PFS 和 OS 比较

对照组与观察组 PFS 和 OS 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组长于对照组。见表 4。

表 4 两组患者 PFS 和 OS 比较 ($n=60$, 月, $\bar{x} \pm s$)

组别	PFS	OS
对照组	10.53 $\pm$ 2.62	14.19 $\pm$ 5.23
观察组	13.56 $\pm$ 3.71	17.83 $\pm$ 4.61
t 值	5.168	4.044
P 值	0.000	0.000

3 讨论

目前, 手术是治疗肾癌的基本手段, 尤其对于转移性肾细胞癌^[9], 但其本身存在一定风险, 再加上术后仍有一定的复发、转移率, 故需要药物的辅助治疗^[10]。大量的临床研究证实, 舒尼替尼对肾癌的治疗具有明显疗效, 大多数指南已经推荐其作为转移性肾细胞癌的一线治疗药物。因此本研究采用舒尼替尼与阿西替尼进行对比, 以便更加准确地评估其疗效^[11]。

血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 与病理性血管的生成、肿瘤生长及癌症的发展关系密切, 而阿西替尼作为第 2 代口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 就是通过阻断 VEGFR 来发挥作用^[12-13]。本实验将阿西替尼应用于转移性肾细胞癌行肾部分切除术患者, 并与舒尼替尼进行对比研究, PR 22 例, CR 20 例, 并且患者免疫学相关指标也与服用舒尼替尼患者相当。在生活质量方面, 较治疗前明显提高, 并且能够保持较长时间的稳定。患者 PFS 和 OS 也达到较好的临床标准。

综上所述, 阿西替尼辅助肾部分切除术治疗转移性肾细胞癌患者临床疗效显著。但本研究样本量较少, 研究时间也不是特别充裕, 对于阿西替尼药物相关不良反应等研究不够深入, 但其作为转移性肾细胞癌的临床辅助用药疗效较好。

参 考 文 献:

- [1] AFRIANSYAH A, HAMID A R, MOCHTAR C A, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma[J]. Acta Med Indones, 2016, 48(4): 335-347.
- [2] 巩方鑫, 吴小候. 阿西替尼治疗转移性肾癌研究现状 [J]. 中外

医疗, 2014, 33(13): 190-191.

- [3] TROTTI A, COLEVAS A D, 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.
- [4] EISENHAEUER E A, 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] 魏强. 晚期肾癌治疗新思路: 靶向药物联合手术治疗探索 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 2(38): 1-3.
- [6] TIMSIT M O, 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] 张庆松, 曾进, 陈忠. 晚期肾细胞癌靶向治疗的临床研究进展 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2017, 9(3): 185-189.
- [8] QIN F, YU H, XU C R. Safety of axitinib and sorafenib monotherapy for patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis[J]. J Biomed Res, 2018, 32(1): 30-38.
- [9] FISCHER A, WU S, HO A L, et al. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(3): 787-797.
- [10] MEISSNER M A, MCCORMICK B Z, KARAM J A, et al. Adjuvant therapy for advanced renal cell carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(7): 663-671.
- [11] MIZUNO R, MIYAJIMA A, OYA M. Activity of axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with both vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor and mammalian target of rapamycin inhibitor[J]. Int J Urol, 2014, 21(7): 740.
- [12] 付桂英. 肾细胞癌治疗药 - 阿西替尼的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(4): 371-373.
- [13] 吴海严, 程文. 保留肾单位的肾癌手术研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(11): 2150-2154.

(童颖丹 编辑)