

· 病案报道 ·

舒尼替尼治疗转移性肾癌 1 例并文献复习

王雅馨^{1,2}, 蒋喆², 樊盼^{1,2}, 张妍妍³, 姚俊涛²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 西安交通大学附属陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710061;

3. 铜川市人民医院, 陕西 铜川 727100

摘要: 回顾 1 例肾透明细胞癌术后肺转移患者,服用舒尼替尼治疗后,获得明显的缓解及长生存期。患者治疗中出现全身毛发的黑色素脱失,则预示着良好的预后。因此在实际用药过程中应制定恰当的个体化的剂量及方案。通过对相关文献复习,显示对特定患者选择个体化治疗方案是切实可行的。

关键词: 肾透明细胞癌; 肺转移; 舒尼替尼; 不良反应; 预后

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1547-03

在我国,肾癌发病率位居泌尿系肿瘤第二位,其主要病理学分型为透明细胞癌、乳头状细胞癌和嫌色细胞癌,其中肾透明细胞癌(clear cell renal carcinoma, CCRC)占 70%~75%。对于术后复发或转移的肾癌患者,化疗及细胞因子治疗效果不佳,靶向治疗显示出其独特的优势,其中转移性肾癌的一线治疗药物是舒尼替尼。本文报道 1 例肾透明细胞癌术后肺转移患者,服用舒尼替尼治疗后,获得明显的缓解及长生存期的病例资料。

1 临床资料

患者男性,发病年龄 43 岁,于 2013 年 4 月无明显诱因出现血尿,伴有血块,就诊外院,胸腹部 CT:(1)右肺上叶前段及左肺叶间胸膜结节影,左肺下叶条索影;(2)右肾改变,考虑肾癌侵及肾盂及上段输尿管。在外院行经腹根治性右肾切除术,术后病理:(右侧)肾(上级)透明细胞性肾细胞癌,癌组织侵及肾被膜、输尿管残端及肾上腺均未见癌组织。术后 1 年(2014 年 4 月)复查胸腹部 CT(图 1A):(1)右肾区软组织影同肠管关系不清;(2)双肺多发结节,较

大者位于右肺上叶(最大直径约 1.6 cm)。临床诊断:右肾癌术后(PT1N0M0 I 期透明细胞癌)双肺转移。于 2014 年 4 月 5 日给予舒尼替尼靶向治疗,具体方案:舒尼替尼 50 mg,1 次/d,口服,服用 4 周,停药 2 周。用药 1 个月(2014 年 5 月)后出现口腔黏膜溃疡,伴明显疼痛,无发热乏力,无腰腹部疼痛,无肉眼血尿,无排尿异常。遂来陕西省肿瘤医院就诊,血常规示血小板 $38 \times 10^9/L$ 。胸腹 CT(图 1B):(1)右肾癌术后,右肾区软组织影同肠管关系不清;(2)双肺多发转移(最大直径 1.45 cm)。疗效评价为疾病稳定(SD)。口腔黏膜炎及血小板下降考虑舒尼替尼不良反应,对症治疗后症状缓解,并将舒尼替尼减量至 37.5 mg,1 次/d,口服。2014 年 9 月入院复查胸腹 CT(图 1C):(1)右肾癌术后,右肾区软组织影同肠管关系不清,同前片(2014 年 5 月 22 日)对照无差异;(2)双肺多发转移,部分病灶较前略缩小(最大直径 0.5 cm),疗效评价为部分缓解(PR),继续服用舒尼替尼,后定期复查疗效评价维持 PR。2015 年 4 月,患者出现乏力及白细胞下降,伴有毛发变白(图 2),遂将舒尼替尼再次减量至 25 mg,1 次/d,口服,服用



注:A 为 2014 年 4 月 5 日胸部 CT;B 为 2014 年 5 月 22 日胸部 CT;C 为 2014 年 9 月 1 日胸部 CT。

图 1 患者胸部 CT

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.11.025

通信作者: 姚俊涛, E-mail: 1278748172@qq.com



图2 患者头发、眉毛、胡须及腿部汗毛出现不同程度的脱色图片

2周,停药1周。并每3个月定期入院复查,病灶稳定,疗效评价维持PR。2017年7月开始每半年入院复查,疗效评价维持PR。患者就诊至今,生存状态良好,至今已84个月。

2 讨论

肾癌占全球成人恶性肿瘤的2.2%,WHO最新癌症统计数据显示,2020年全球肾癌新发人数约43万,死亡人数约17万,发病率位居泌尿系肿瘤的第二位^[1]。肾癌的发生与多种风险因素有关,包括年龄、性别、吸烟、肥胖、高血压和慢性肾病。肾癌的病理类型主要包括肾透明细胞癌、乳头状细胞癌、嫌色细胞癌及其他少见类型^[2]。其中,肾透明细胞癌是最常见的亚型,占肾癌人数的70%~75%^[3]。

肾透明细胞癌的发生与 von Hippel-Lindau (VHL)基因突变密切相关,超过80%的ccRCC中的VHL基因突变而失活^[4]。VHL基因的失活导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)活性增加,诱导缺氧反应元件(HRE)的表达,从而激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)相关途径,使得受体酪氨酸激酶过表达,促进肿瘤新生血管的生成。此外,HIF活性的增加也可以通过哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径,促进肿瘤细胞的生长和增殖^[5]。肾透明细胞癌早期首选手术治疗,8.4%的患者在根治性肾切除术后,5年内出现复发^[6],其中肺转移是最常见的远处转移部位,发生在50%~60%的复发转移患者中^[7]。目前指南推荐,复发及转移性肾透明细胞癌的一线治疗是靶向治疗,首选舒尼替尼。

舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可阻断血管内皮生长因子受体(VEGFR1-3)、干细胞生长

因子受体(c-Kit)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和FMS样酪氨酸激酶-3(Flt3)、I型集落刺激因子受体(CSF-1R)和胶质细胞源性神经营养因子受体(RET)的信号传导途径^[8],达到抗肿瘤的作用,是目前未经治疗的转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者的标准治疗方法。既往研究报道,舒尼替尼治疗转移性肾透明细胞癌的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为11.1~16.6个月,总生存期(overall survival, OS)为26.4~30.5个月^[9-12]。本例患者已使用舒尼替尼治疗84个月,疗效评价维持PR。国外有文献报道,多发转移性肾透明细胞癌患者,服用舒尼替尼治疗时间超过35个月^[13];Schöffski等^[14]报道肾透明细胞癌肝转移患者,口服舒尼替尼治疗时间达到42个月。此外,也有文献报道舒尼替尼治疗转移性肾嫌色细胞癌时间长达48个月^[15]。本报道中该患者使用小剂量舒尼替尼治疗转移性肾透明细胞癌84个月,该患者获得84个月的长期缓解,目前文献报道尚未检索到。Abel等^[16]报道mRCC患者中,服用舒尼替尼短期内出现原发肿瘤的明显缩小,提示较长生存期。该患者服用舒尼替尼5个月后,复查肺部转移性病灶最大直径由1.6 cm缩小至0.5 cm,提示患者对舒尼替尼的良好反应。

舒尼替尼常见的不良反应包括疲劳、腹泻、恶心、呕吐、高血压和血小板减少等。此外,舒尼替尼用于治疗转移性肾细胞癌,皮肤副反应也较为常见,包括肢端红斑、大疱性皮肤病、水肿、皮肤变色、口腔黏膜炎、手足综合征和毛发发白^[17]。该病例中患者服用舒尼替尼50 mg,1个月后出现口腔黏膜炎及血小板减少,遂将舒尼替尼减量至37.5 mg/d。服药1年后因乏力、白细胞下降明显,遂将舒尼替尼继续减量至25 mg/d。在此期间,观察到该患者出现颜面部毛发及四肢汗毛逐渐变白的情况。来自36个临床试验报告,使用靶向药物治疗后的毛发颜色变化的总发病率为21.5%,其中使用舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌的毛发颜色发生变化占比为3.7%^[18]。文献报道,多靶点的酪氨酸激酶抑制剂引起的皮肤色素相关不良反应,可能是由于抑制c-KIT信号传导。c-KIT是一种已知的黑色素生成调节剂,通过调节编码黑色素生成的基因,来影响色素沉着,主要是酶酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白。并且,c-KIT在黑色素细胞的发育、分化和维持中起着关键作用^[19]。同时,c-KIT突变与色素减退综合征有关^[20]。故本例患者服用舒尼替尼引起的全身毛发变白,可能与c-KIT信号传导抑制有

关。此外,相关研究报道,临床色素脱失,可作为疗效显著的标志;尤其体现在黑色素相关色素脱失^[21]。

本病例中患者舒尼替尼长期使用的方案为25 mg/d,口服,服用2周,停药1周,通过调整舒尼替尼服用方法,能够达到治疗有效性和用药安全性的双重要求。分析该患者获得较长生存期的原因可能是肿瘤早期缩小(该患者服用舒尼替尼5个月后,复查肺部转移性病灶,最大直径由1.6 cm缩小至0.5 cm),提示服用舒尼替尼后,短期即出现明显疗效,预示长生存期。治疗中出现全身毛发的黑色素脱失,则预示着良好的预后。因此在实际用药过程中应制定恰当的个体化的剂量及方案。该患者使用舒尼替尼84个月,疗效维持PR。小剂量舒尼替尼单药治疗,获得长期缓解的案例较为罕见。这一结果也表明对特定患者选择个体化治疗方案是切实可行的。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 93-105.
- [3] Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(6): 507-524.
- [4] Sato Y, Yoshizato T, Shiraiishi Y, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma[J]. Nat Genet, 2013, 45(8): 860-867.
- [5] Clark PE. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy[J]. Kidney Int, 2009, 76(9): 939-945.
- [6] Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(36): 4059-4065.
- [7] Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis[J]. Ann Oncol, 2012, 23(4): 973-980.
- [8] Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(9): 734-745.
- [9] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10): 1370-1385.
- [10] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3584-3590.
- [11] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1116-1127.
- [12] Zhou AP, Bai Y, Song Y, et al. Axitinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase II clinical trial[J]. Oncologist, 2019, 24(8): e702-e708.
- [13] Ayllon J, Beuselinck B, Morel A, et al. Long-term response and postsurgical complete remissions after treatment with sunitinib malate, an oral multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Cancer Invest, 2011, 29(4): 282-285.
- [14] Schöffski P, Bukowski R, Flodgren P, et al. Tyrosine kinase inhibition in renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumours: case reports[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 1): i25-i30.
- [15] Michalaki V, Gennatas C. Chromophobe renal cell carcinoma with prolonged response to targeted therapy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2012, 6: 115.
- [16] Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib[J]. Eur Urol, 2011, 60(6): 1273-1279.
- [17] Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition[J]. Arch Dermatol, 2008, 144(11): 1525-1526.
- [18] Dai JL, Belum VR, Wu SH, et al. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(5): 902-910.
- [19] Picardo M, Cardinali G. The genetic determination of skin pigmentation: KITLG and the KITLG/c-Kit pathway as key players in the onset of human familial pigmentary diseases[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(6): 1182-1185.
- [20] Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo[J]. JAMA, 2005, 293(6): 730-735.
- [21] Pavlick AC, Ott PA, Kannan R, et al. Hair depigmentation as an indicator of durable response to CTLA-4 therapy[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15 suppl): 8571.

收稿日期:2021-04-28 修回日期:2021-06-10 编辑:王宇