



肾癌的靶向药物治疗

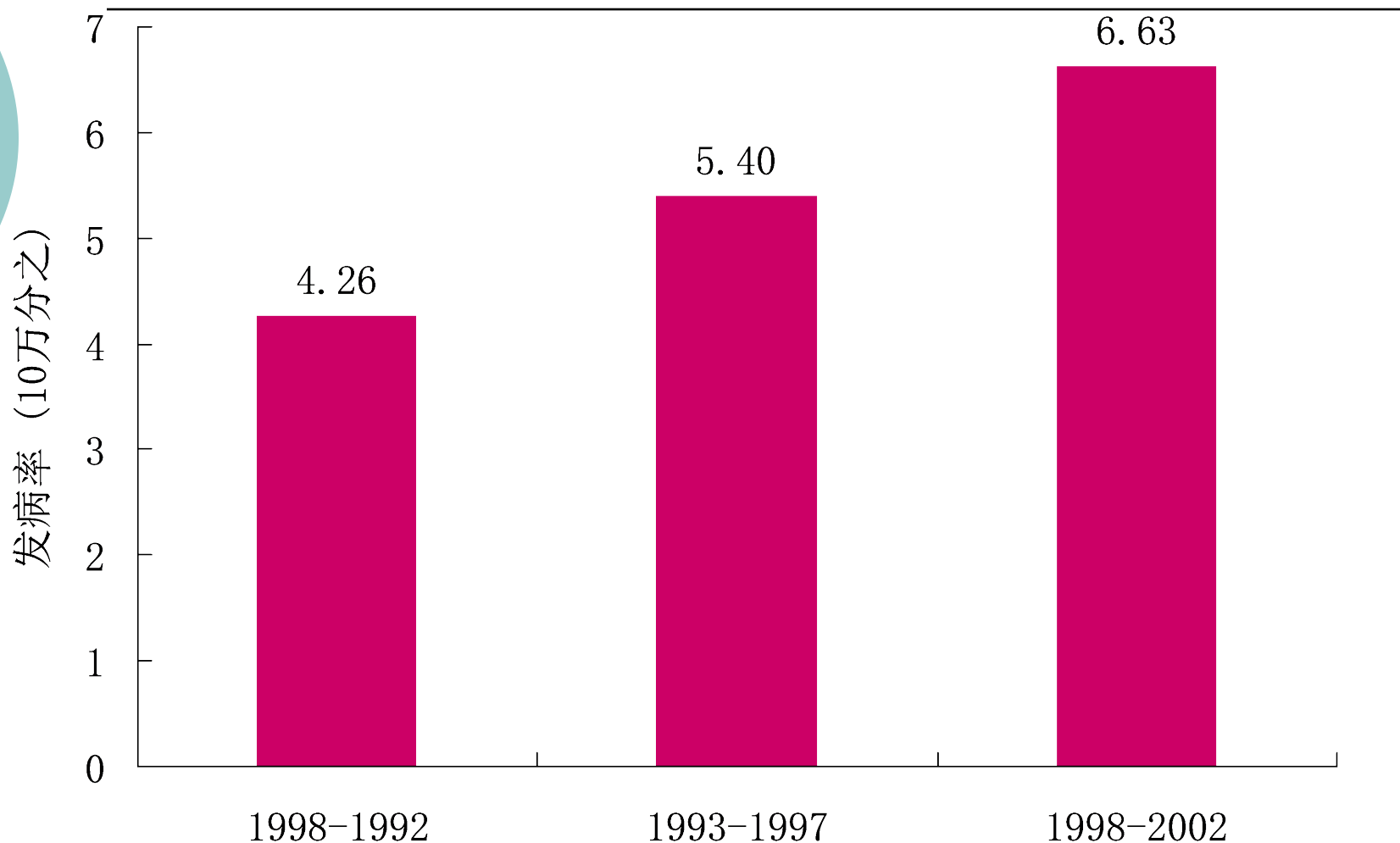
- 
-
- 1.晚期肾癌的治疗现状
 - 2.靶向治疗的药理基础
 - 3.靶向治疗的用药方案
 - 4.靶向治疗药物的副反应

肾癌：最致命的恶性肿瘤之一

- 中国每年新增肿瘤患者约**260万**，因晚期肿瘤死亡约**180万**¹
- 肾癌是泌尿系统最致命的恶性肿瘤之一²
 - 约占成人全身恶性肿瘤的**2-3%**³
 - 位列泌尿系统肿瘤**第2位**²
- 美国，2010年⁴
 - 新增：58,240例
 - 死亡：13,040例
- 中国，2002年³
 - 肾及泌尿系其他恶性肿瘤发病人数：49,007例



中国肾癌发病率呈逐年上升趋势



肾癌发病率与年龄呈正比，且趋向年轻化

- 发病年龄¹
 - 多超过>40岁
 - 中位发病年龄：65岁
- 近年来肾癌的发病年龄有提前趋向¹
- 发病率
 - 随年龄增长而增加¹
 - 男女发病比例约：2：1¹
 - 城市地区高于农村地区²

肾癌的主要组织学类型

肾癌的主要组织学类型

```
graph TD; A[肾癌的主要组织学类型] --> B[透明细胞癌<br/>(80-90%)]; A --> C[乳头状癌<br/>(10-15%)]; A --> D[嫌色细胞癌<br/>(4-5%)]
```

透明细胞癌
(80-90%)

乳头状癌
(10-15%)

嫌色细胞癌
(4-5%)

晚期肾癌的症状

- 肾脏肿瘤往往缺乏早期临床表现

“肾癌三联征”：病变发展到较晚期的症状

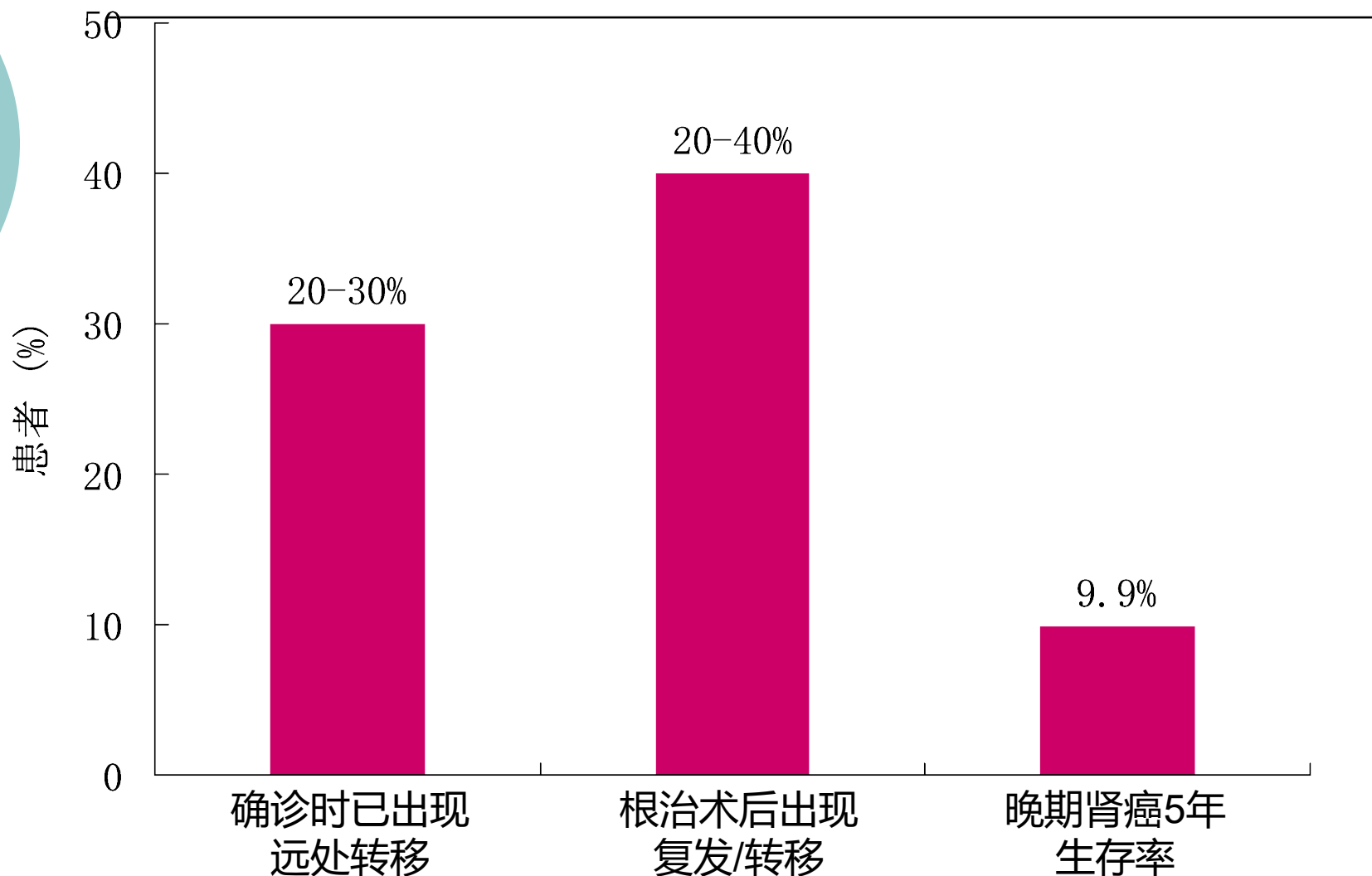
血尿

疼痛

腹部包块

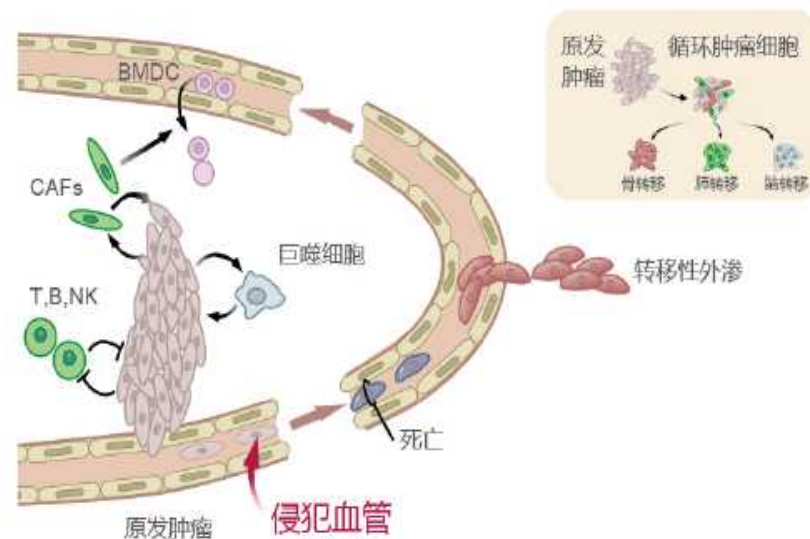
- 多数患者仅表现出后**1/2**项症状，**3**项都有者约占**10%**

肾癌的转移率及生存率



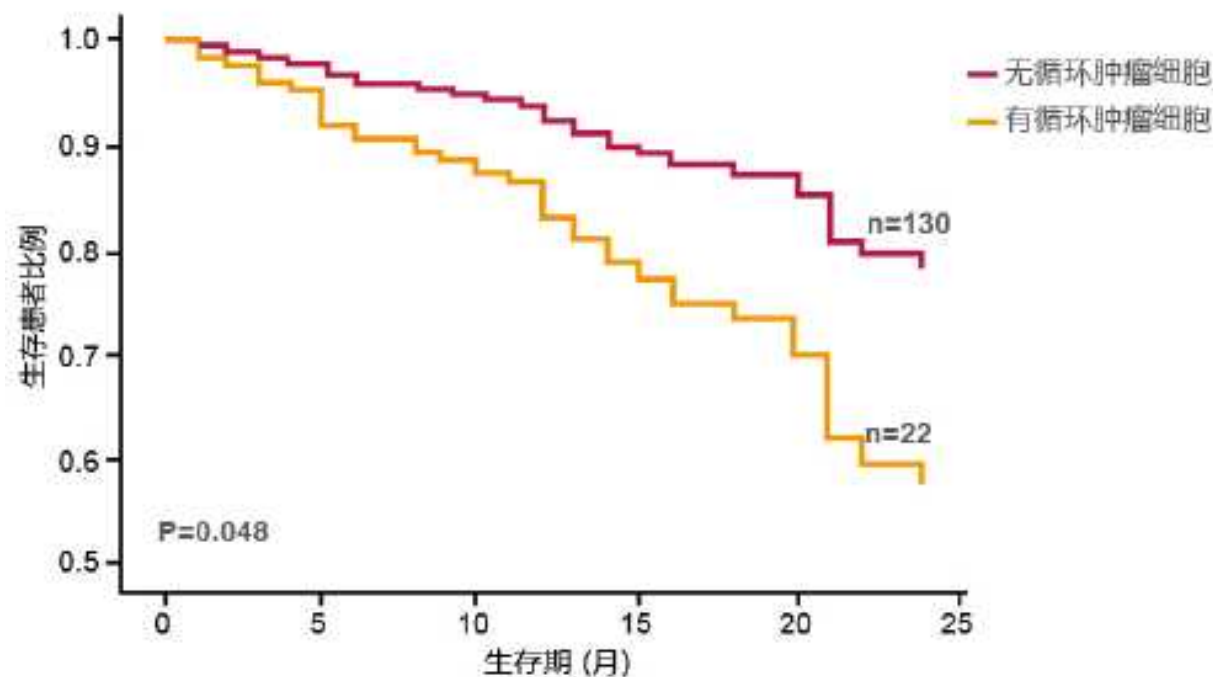
循环肿瘤细胞与肿瘤进展密切相关

- 肿瘤侵犯到血管可能导致转移¹
- 循环肿瘤细胞与肾癌的同时性转移相关²
- 即使手术切除肿瘤，仍无法迅速清除循环肿瘤细胞³



存在循环肿瘤细胞的肾癌患者预后更差

- 接受肾癌切除术后，如存在循环肿瘤细胞的患者2年生存率<60%，显著低于不存在循环肿瘤细胞的患者



晚期肾癌的六大临床特征

临床特征	5年癌症特异性生存	是否判断为“晚期”
远处转移 ¹	16%	√
同侧肾上腺受侵 ²	21%	√
穿透肾周筋膜 ³	20.2%	√
侵犯腔静脉 _(3b,3c) ¹	22.2-37.3%	√
区域淋巴结转移 ⁴	31.6%	√
原发肿瘤病灶>7cm 且伴坏死 ⁵	59.8%	可能

晚期肾癌的治疗选择

晚期肾癌

```
graph TD; A[晚期肾癌] --> B[可手术]; A --> C[不可手术]; B --> D[术前药物治疗]; B --> E[术后药物治疗]; C --> F[药物治疗];
```

The flowchart illustrates the treatment options for advanced kidney cancer. It begins with a central node '晚期肾癌' (Advanced Kidney Cancer) in a magenta box. This node branches into two categories: '可手术' (Surgically Treatable) and '不可手术' (Not Surgically Treatable), both in orange boxes. The '可手术' category further branches into '术前药物治疗' (Pre-operative drug treatment) and '术后药物治疗' (Post-operative drug treatment), both in light pink boxes. The '不可手术' category leads to '药物治疗' (Drug treatment), also in a light pink box. Arrows indicate the flow from the central node to the categories and then to the specific treatment options.

可手术

不可手术

术前药物治疗

术后药物治疗

药物治疗

手术治疗

○ 肾原发病灶

1. 切除肾脏原发灶可提高干扰素和白介素的疗效
2. 缓解疼痛、血尿等症状，提高生活质量

○ 转移病灶

对孤立性转移灶，身体状况好时可同期或分期手术

术前药物治疗的目的

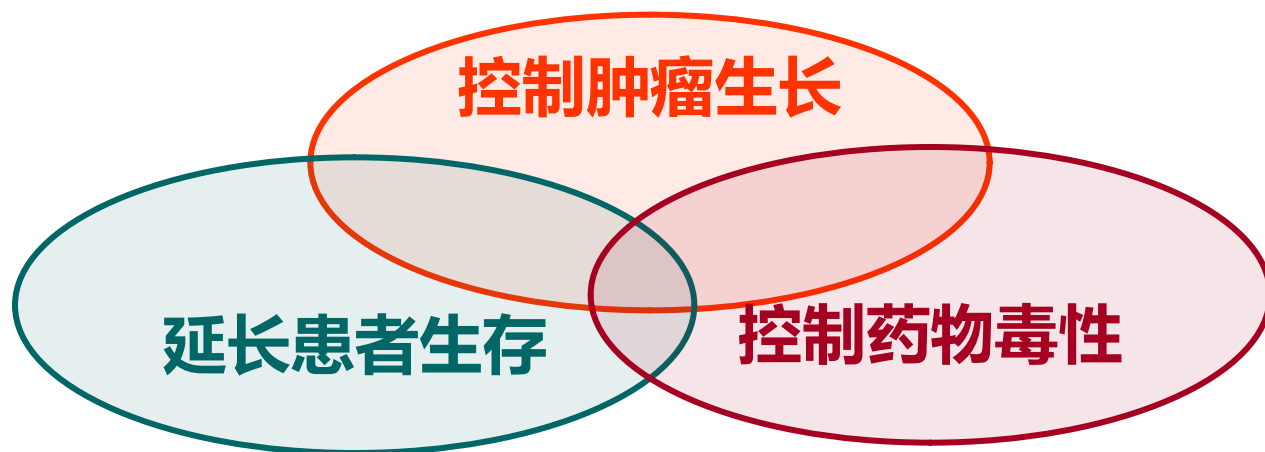
- 缩小肿瘤体积，使无手术根治指征的患者降级至能够施行手术切除

术后药物治疗的目的

- 有利于患者术后免疫功能恢复
- 增强机体抗肿瘤能力
- 消灭残留癌细胞
- 减少复发
- 提高近期生存率
- 延长生存期

mRCC的现状与治疗目标

- 初诊患者中**25%-30%**为转移性肾癌患者
- 接受肾癌根治术的患者中**约30%**后发生转移²
- 转移性肾癌患者**5年生存率<10%**²
- 转移性肾癌的治疗目标



mRCC药物治疗发展史上的重大事件

靶向治疗的时代由此到来.....

靶向治疗 时代

年份	大事件
2005.12	FDA批准索拉非尼
2006.1	FDA批准索坦
2007	FDA批准替西罗莫司
2009	FDA批准贝伐单抗+IFN- α / 依维莫司 / 帕唑帕尼

常用的临床研究终点概念—总生存期

- 总生存期 (OS): 从随机化到因各种原因死亡的时间，且是按拟定治疗的人群计算，属于不基于肿瘤测量的终点
 - 优势
 - 最可靠的癌症终点
 - 当研究能充分评价生存期时，通常是首选终点
 - 精确可测，依据充分，不会出现偏倚
 - 劣势
 - 随访时间较长
 - 后续治疗可能混淆生存期的分析

常用的临床研究终点概念—无进展生存期

- 无进展生存期 (PFS): 从随机分组直至肿瘤客观进展或死亡的时间，**属于基于肿瘤测量的终点之一**
 - 优势
 - 反映肿瘤生长，又可在正式生存期获益之前进行评价（时间较短）
 - 不会受到后续治疗的混淆
 - 对于指定的样本量，其受到的影响大于OS受到的影响（更加准确）
 - 劣势
 - 通常没有足够的数据对生存期和PFS的相关性进行评价

常用的临床研究终点概念—客观缓解率

- 客观缓解率 (ORR): 肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例, 完全缓解(CR)加上部分缓解(PR)之和
 - 直接衡量药物抗肿瘤活性的指标
 - 可以其显著性、缓解持续时间与完全缓解率进行评估
- 疾病稳定可以反映疾病的自然进程, 而肿瘤缩小则是直接疗效

常用的临床研究终点概念—实体肿瘤疗效评估标准

○ RECIST标准

- 可测量的病变：肿瘤最大径用常规方法测量大于或等于20mm，螺旋CT测量大于或等于10 mm
- 靶病变：对于存在多个可测量病变的，记录基线大小，作为评估基础。单个器官的可测量病变最多记录5个，多个器官的可测量病变最多记录10个。这些病变称为疗效评估的靶病变
 - 完全缓解 (CR)：指所有靶病变完全消失
 - 部分缓解 (PR)：靶病变最大径之和缩小大于或等于30%
 - 进展 (PD)：靶病变最大径之和增大大于或等于20%或出现新病灶

常用的临床研究终点概念—实体肿瘤疗效评估标准

○ WHO标准

● 可测量的病变

- CR: 肿块完全消失，持续时间大于或等于1个月
- PR: 肿块缩小大于或等于50%，持续时间大于或等于1个月
- 测量可采用双径测量或单径测量
- 双径测量：指肿块的两最大直径的乘积
 - 单个病变：肿瘤体积缩小大于或等于50%。
 - 多个病变：多个肿块的体积之和缩小大于或等于50%
- 单径测量：线状肿块长度缩小大于或等于50%
 - NC (无变化)：肿块缩小小于50%，或增加未超过25%
 - PD：一个或多个病变增大大于或等于25%，或出现新的病变

常用的临床研究终点概念—实体肿瘤疗效评估标准

- WHO标准

- 不可测量的病变

- **CR**: 所有症状及体征完全消失，时间持续大于或等于**1个月**
 - **PR**: 肿瘤的大小估计减少大于或等于**50%**，持续时间大于或等于**1个月**
 - **NC**: 病情无明显变化，持续时间大于或等于**1个月**，肿瘤大小增大估计小于**25%**，缩小小于**50%**
 - **PD**: 出现新的病灶或原有病变增大估计大于或等于**25%**

- 骨转移

- CR: 经X线及扫描等检查, 骨转移性病变完全消失。持续时间大于或等于1个月
- PR: 溶骨性病灶部分缩小。钙化或成骨性病变密度减低, 持续时间大于或等于1个月
- NC: 骨转移病变无明显变化, 持续时间大于或等于2个月
- PD: 出现新的病灶或原有病灶增大

- 恶性胸水

- 伴有恶性胸水者, 评价疗效时, 胸水作为不可测量病变。恶性胸水者接受专门药物治疗后, 在评价疗效时, 须注意排除抽吸或引流胸水的影响

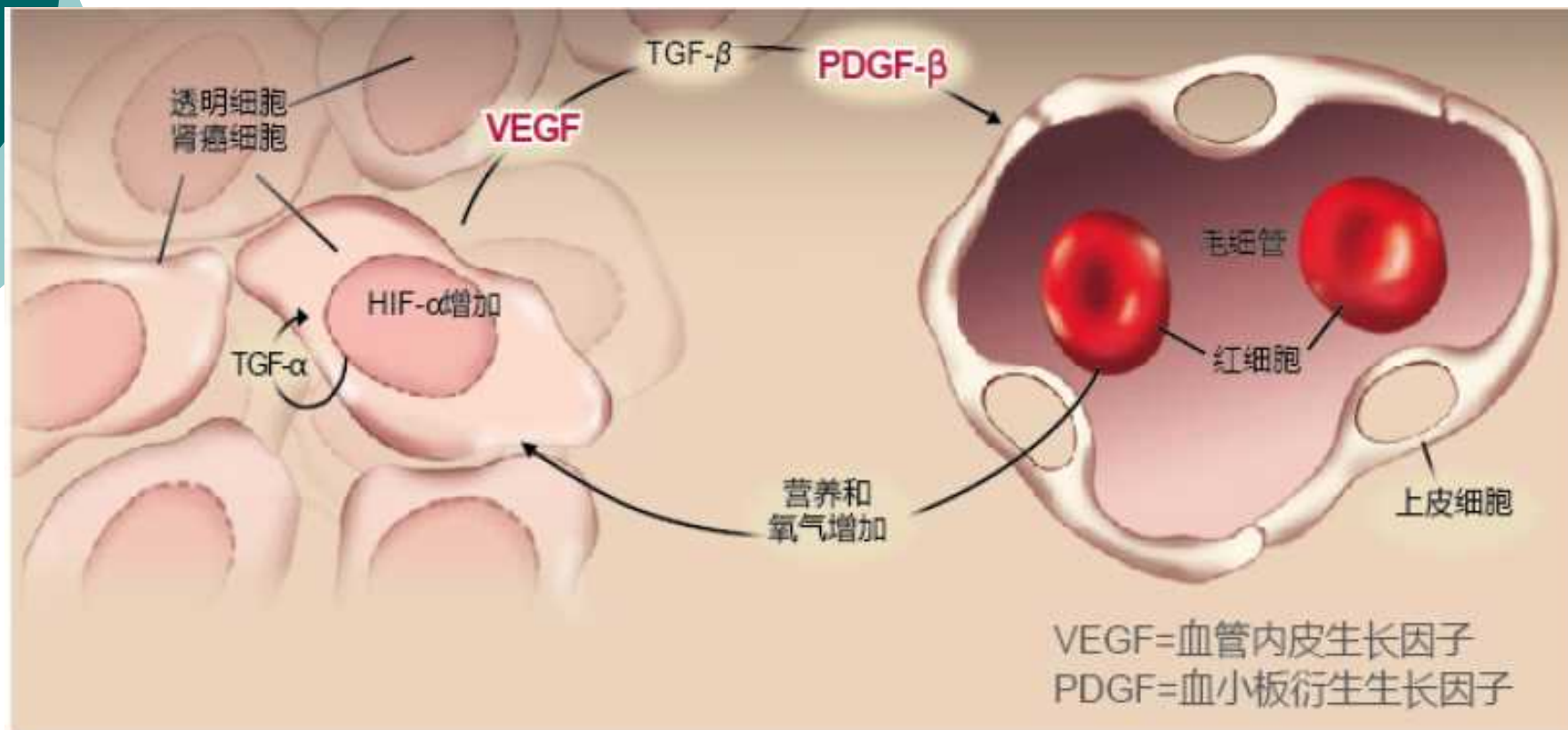
不同疗效终点优缺点一览

终点	优点	缺点
总生存期	○ 广为接受的临床获益直接衡量方法 ○ 易于测量 ○ 可精确测量	○ 可能需要大型研究 ○ 易受交叉治疗和后续治疗的影响 ○ 包括非癌症死亡
客观缓解率	○ 可在单臂研究中评价 ○ 与生存研究相比，可较早并且在研究规模较小的研究中评价 ○ 有效性归因于药物，而非疾病的自然进程	○ 不是临床获益的直接测量 ○ 不是对药物活性的综合测量 ○ 受益仅局限于患者亚组
无进展生存期， (包括全部死亡病例)， 或至肿瘤进展时间 (进展之前发生死亡病例 被“撤出” (censored))	○ 与生存研究相比所需病例少并且所需的随访时间短 ○ 包括对稳定疾病的测定 ○ 不受交叉治疗和后续治疗的影响 ○ 通常基于客观、定量评估	○ 不是所有情况下在统计学上都是有效的生存替代指标 ○ 非精确测量，受试者的评价存在偏倚，特别是在开放性研究中 ○ 在不同研究中存在不同定义 ○ 需频繁进行影像学和其他评估 ○ 包括各治疗组之间评估的时间平衡

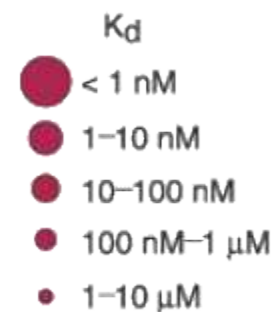
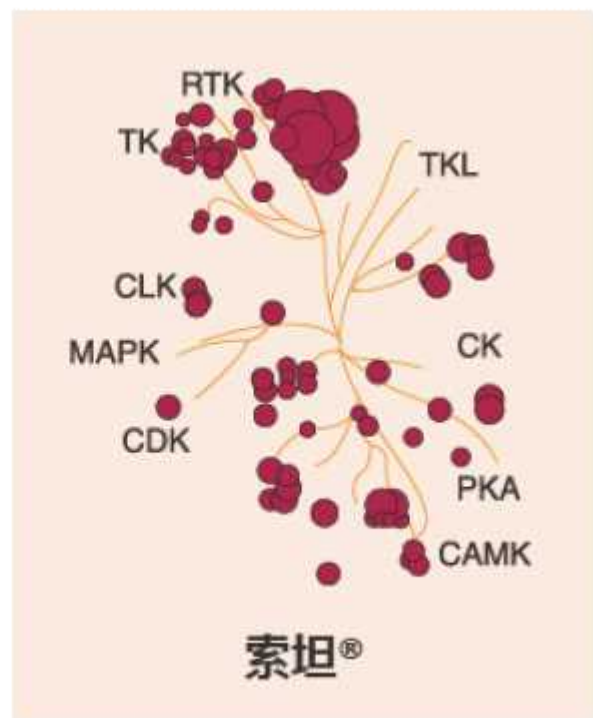
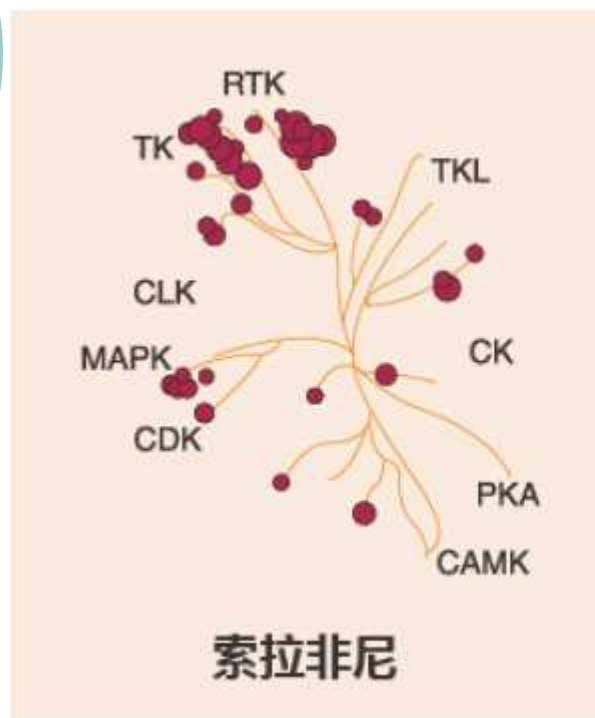


靶向治疗药物作用机理

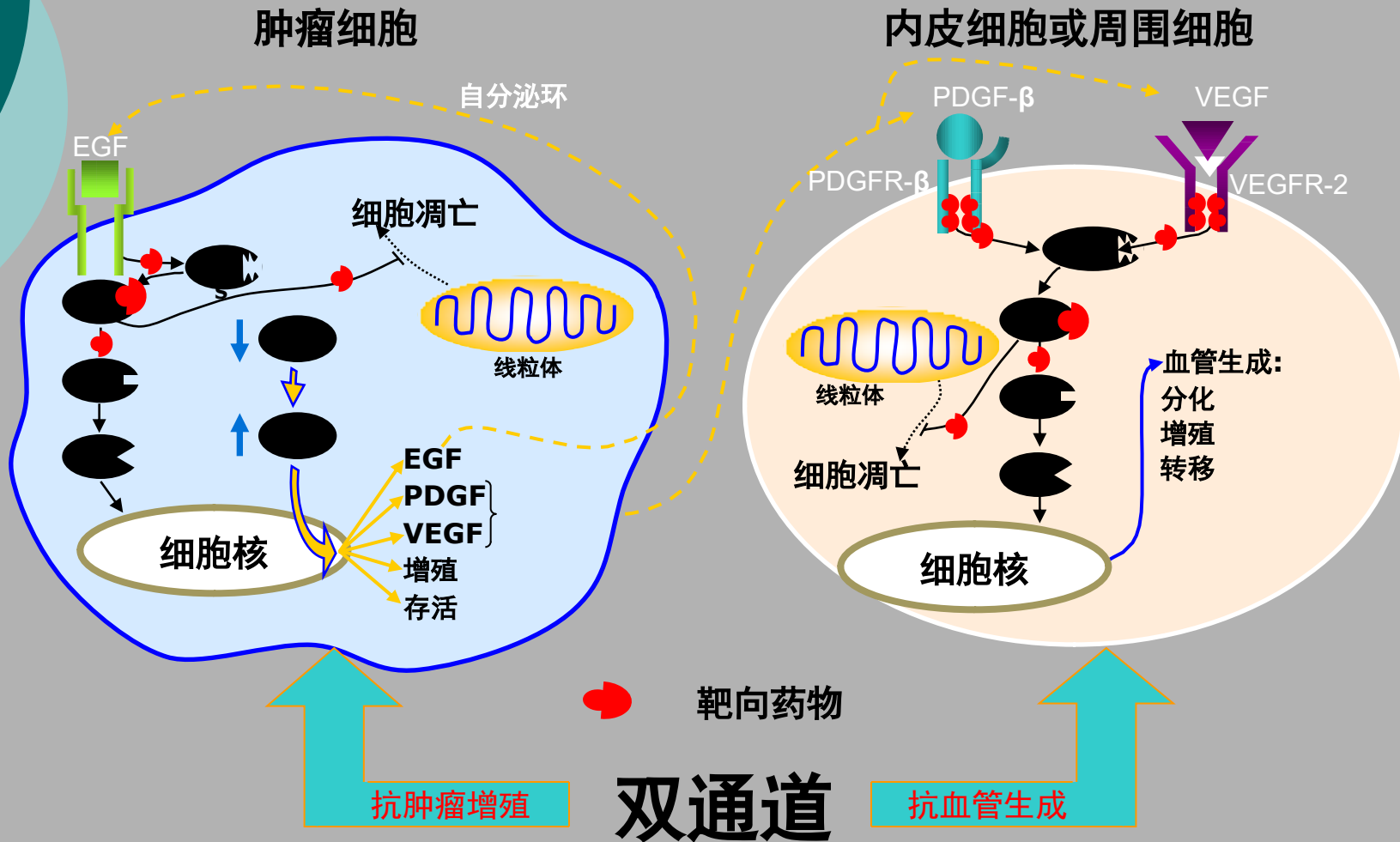
晚期肾癌的VEGF与PDGF- β 存在高表达



药物对肾癌的主要靶点



靶向治疗药物作用机理



一线治疗：索坦对照干扰素的全球III期临床研究



2007年
新英格兰医学
PFS/ORR

2008年
临床肿瘤学
QOL

2009年
临床肿瘤学
OS

2009年
肿瘤学年鉴
QOL (欧)

original article

Annals of Oncology 20: 1909–1912, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp087
Published online 23 June 2009

Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population

D. Castellano¹, X. Garcia del Muro², J. L. Pérez-Gracia³, J. L. González-Larriba⁴, M. V. Abrio⁵, M. A. Ruiz⁶, A. Pardo⁶, C. Guzmán⁷, S. Díaz Cerezo^{7*} & E. Grande⁷

索坦对照干扰素一线治疗III期研究

全球多中心、随机、III期研究

入组标准 (N=750)

- 转移性肾癌
- 透明细胞型
- 既往未接受全身治疗
- RECIST评估可测量病灶
- ECOG PS 0-1
- 脏器功能良好

分层因素:

- LDH (<1.5ULN vs. >1.5ULN)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- 既往肾脏切除 (是 vs. 否)

R

索坦 (n=375)

50 mg/d p.o. 给药方案 4/2

IFN- α (n=375)

3 MU s.c. t.i.w. 第一周

6 MU s.c. t.i.w. 第二周

9 MU s.c. t.i.w. 自第三周起

主要终点: PFS

次要终点: ¹ORR, ²OS,
³患者报告的结果, ⁴安全性

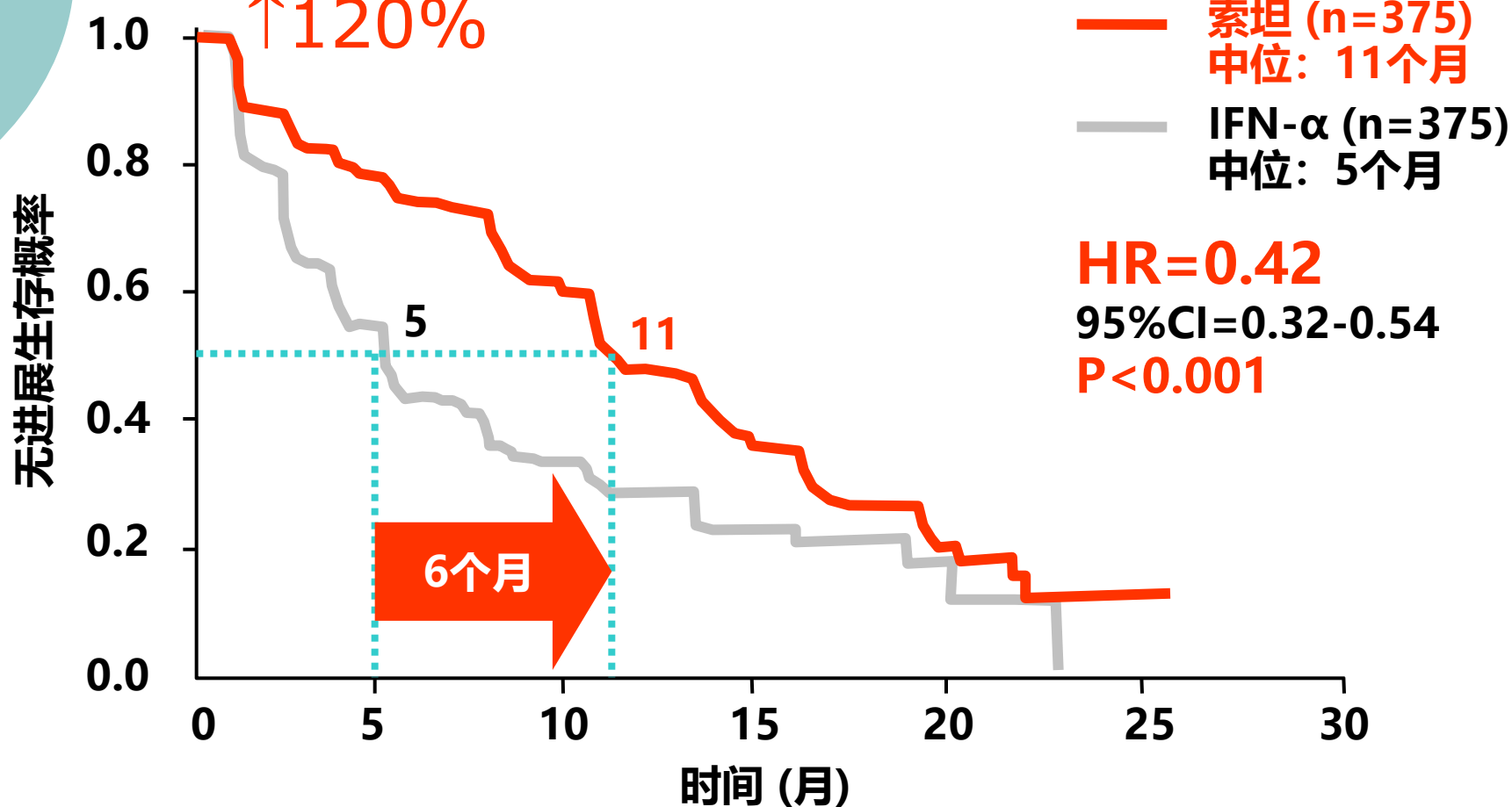
索坦对照干扰素一线治疗III期研究： 基线特征均衡

%	索坦 N=375	干扰素 N=375
男/女	71/29	72/28
中位年龄，岁	62	59
ECOG PS: 0/1	62/38	61/39
既往肾切除	91	89
既往放疗	14	14
转移：1/2/≥3处	15/28/57	19/30/51
转移位置：肺/骨/肝/淋巴结	78/30/26/58	79/30/24/53
MSKCC风险因子：0/1-2/≥3	38/56/6	34/59/7

索坦一线治疗较干扰素显著延长 PFS

○ 索坦进展风险显著↓58%，PFS显著

↑120%



不论何种类型的患者，都能从索坦一线治疗获益

基线因素 未调整危险因素效应

既往肾切除

是

否

年龄

<65岁

≥65岁

性别

男性

女性

ECOG PS

0

1

患者数

750

673

77

475

275

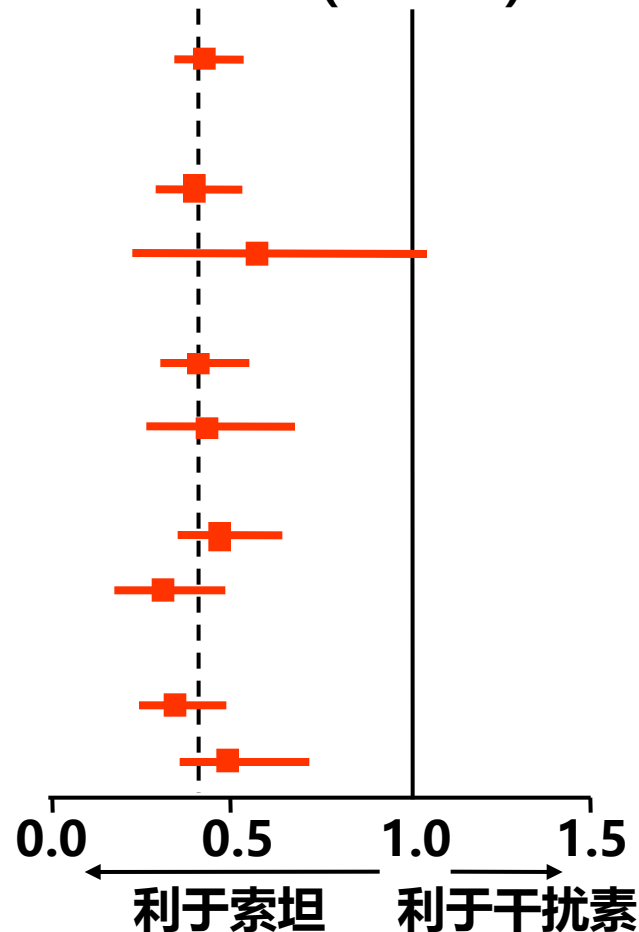
536

214

465

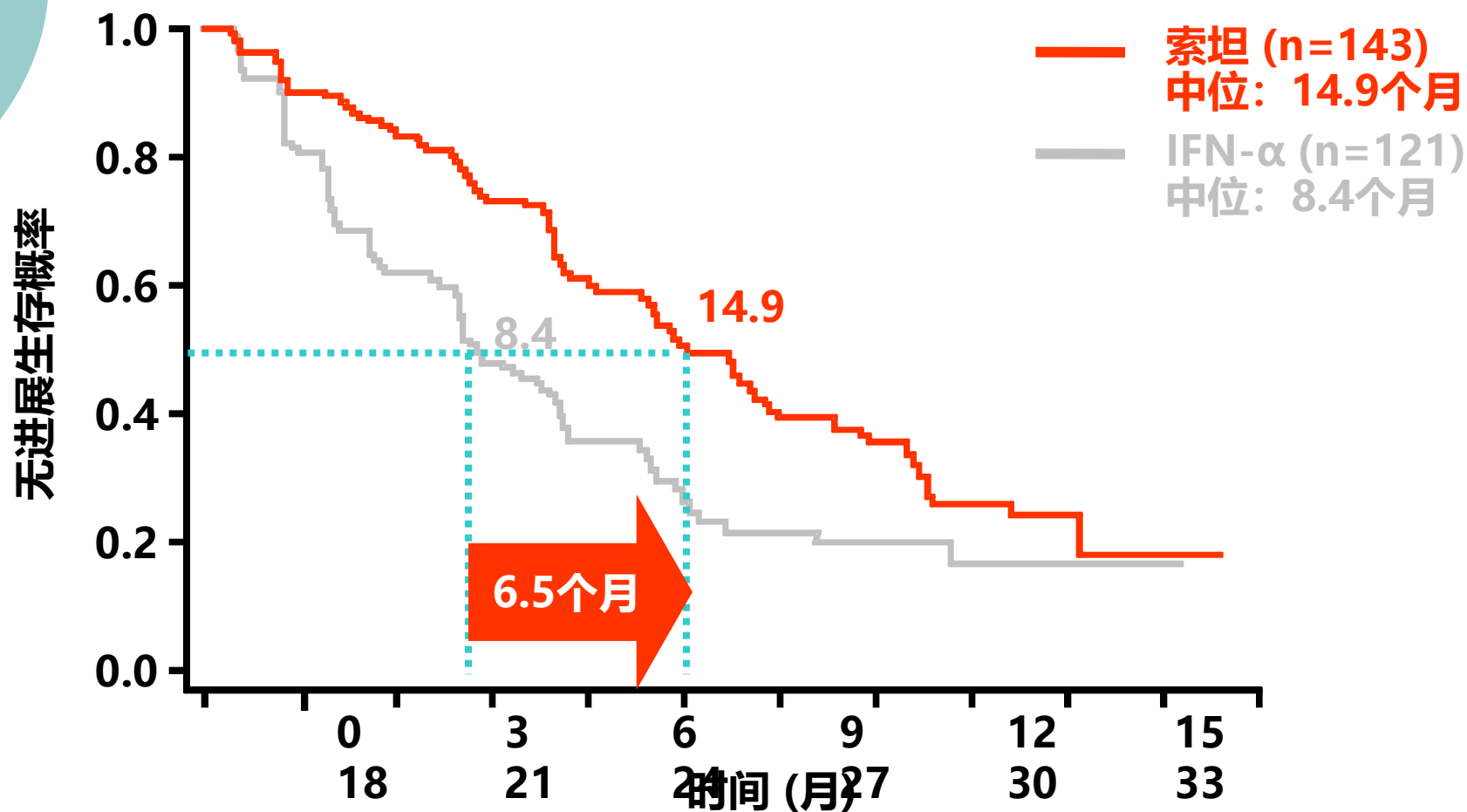
294

HR (95% CI)

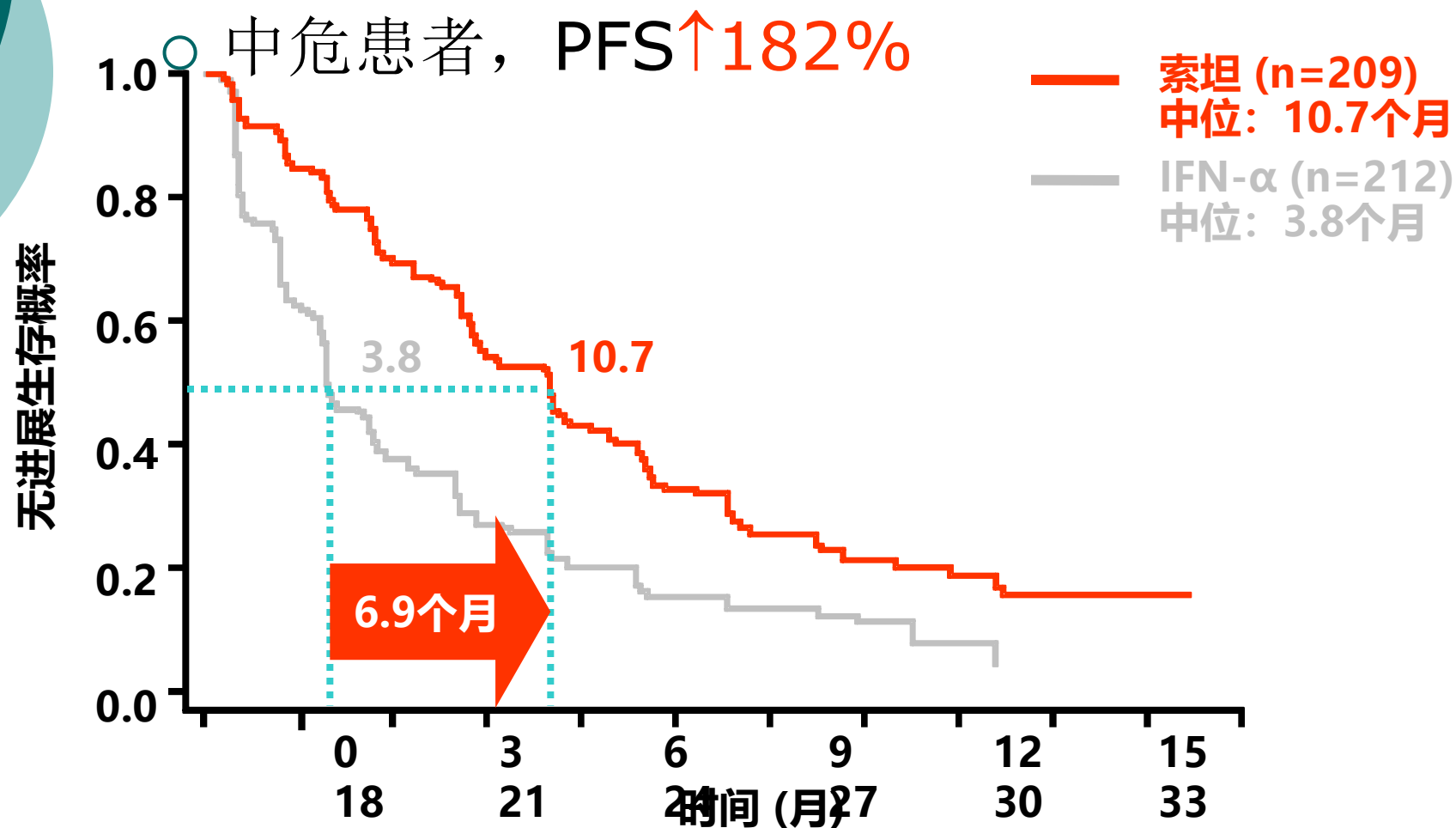


索坦较干扰素显著延长低危患者的PFS

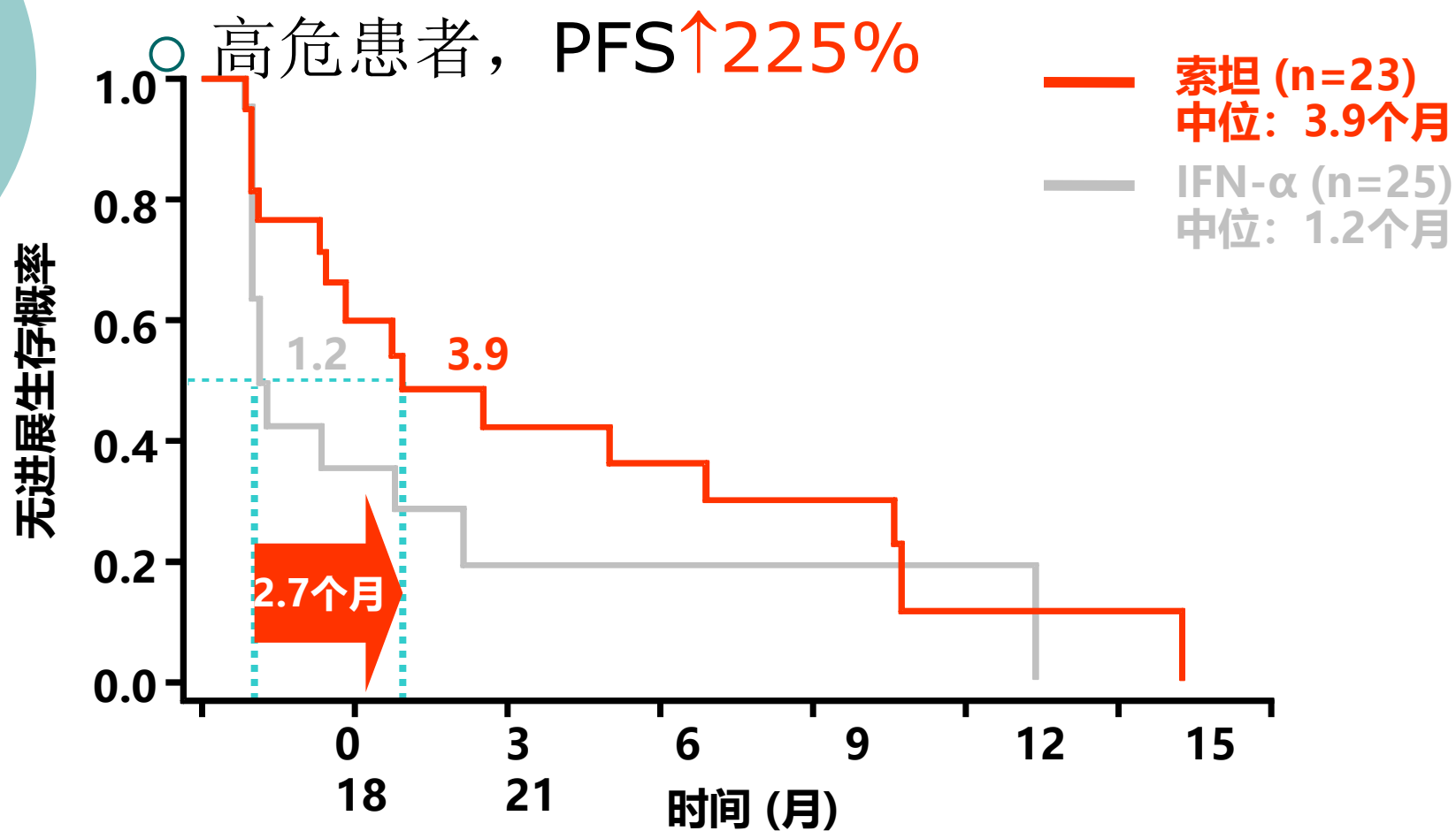
○ 低危患者, PFS↑77%



索坦较干扰素显著延长中危患者的 PFS

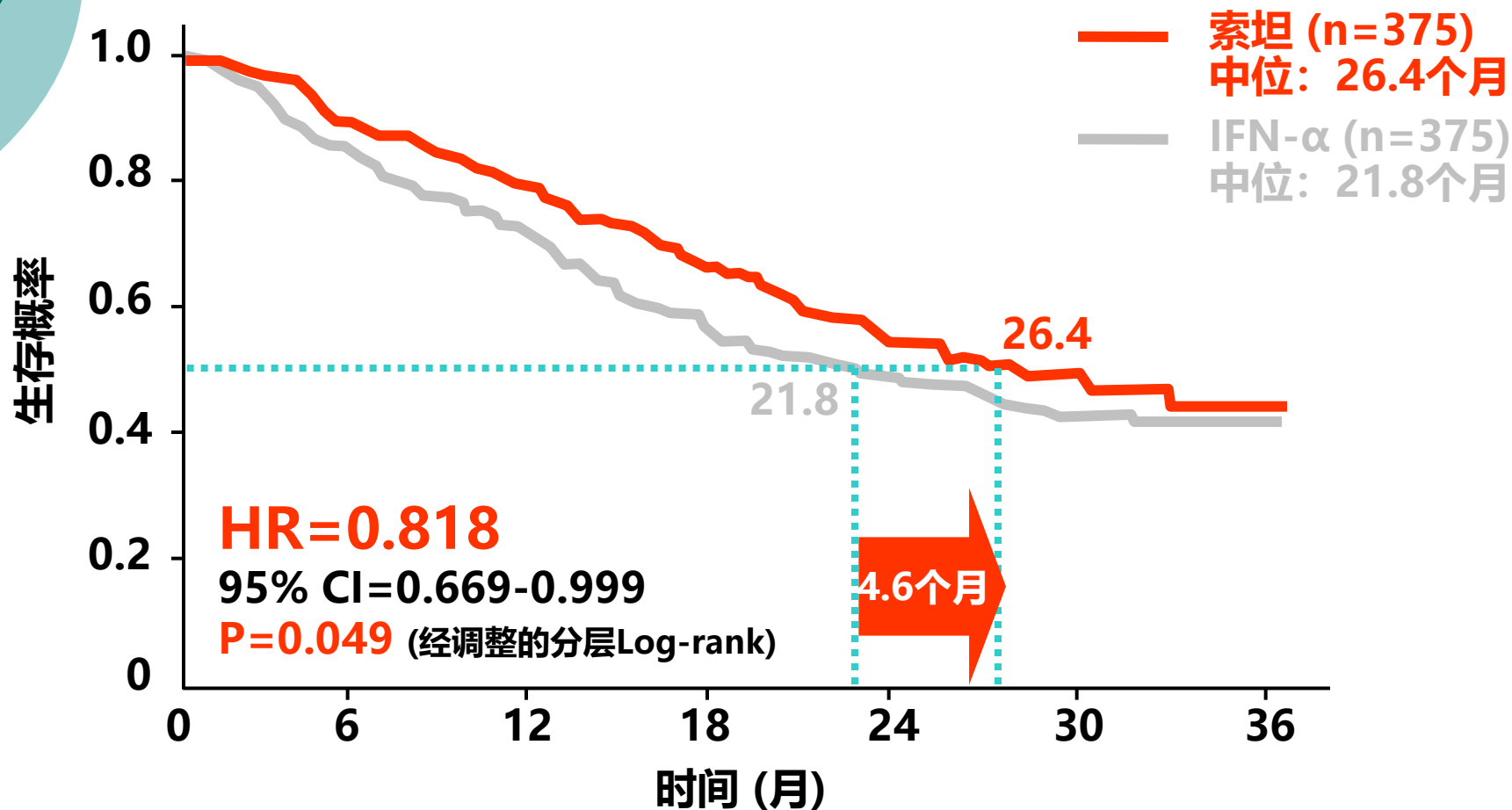


索坦较干扰素显著延长高危患者的PFS



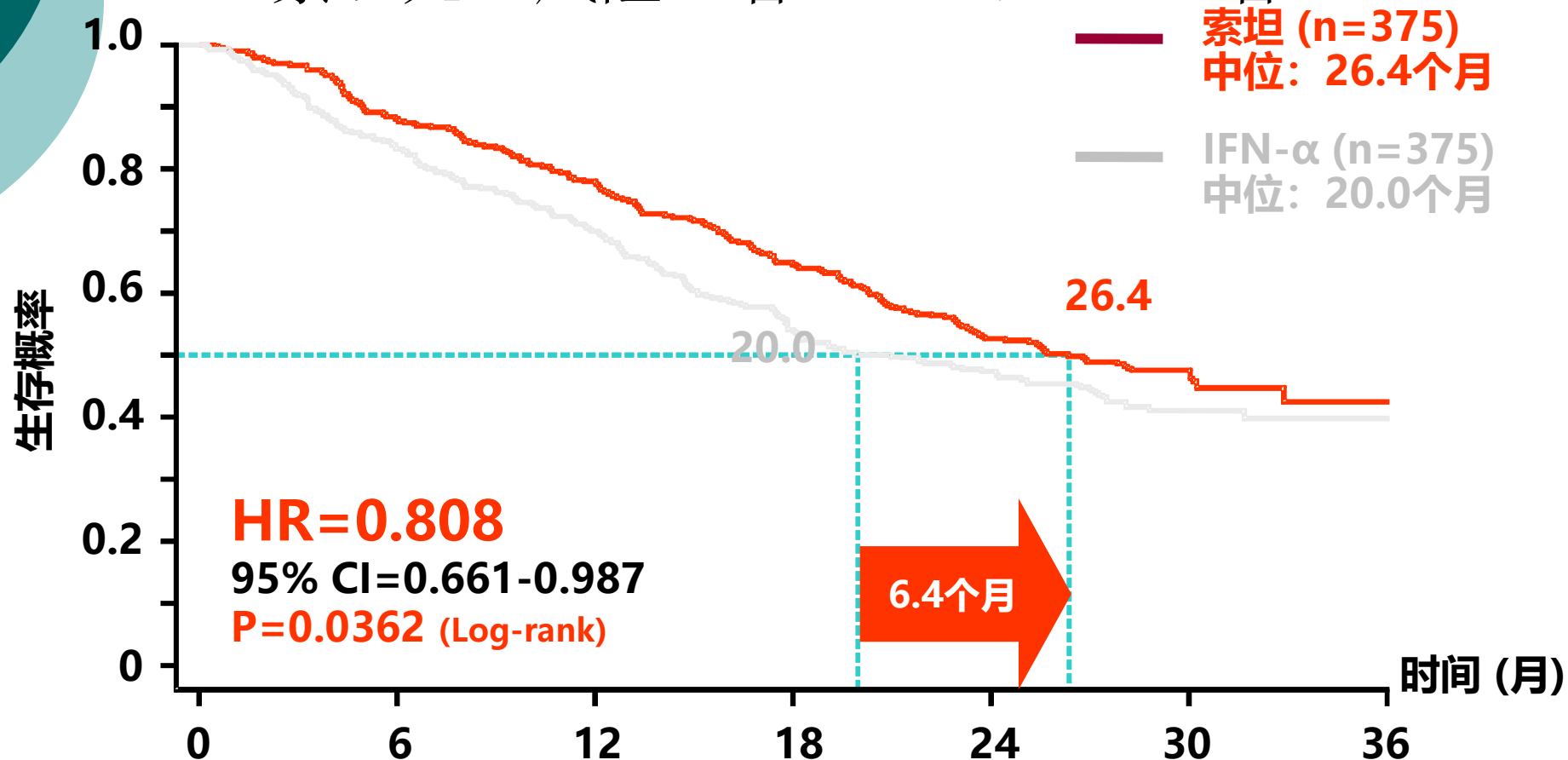
索坦较干扰素显著延长总生存期 [ITT]

○ 索坦死亡风险显著↓18%，OS显著↑21%



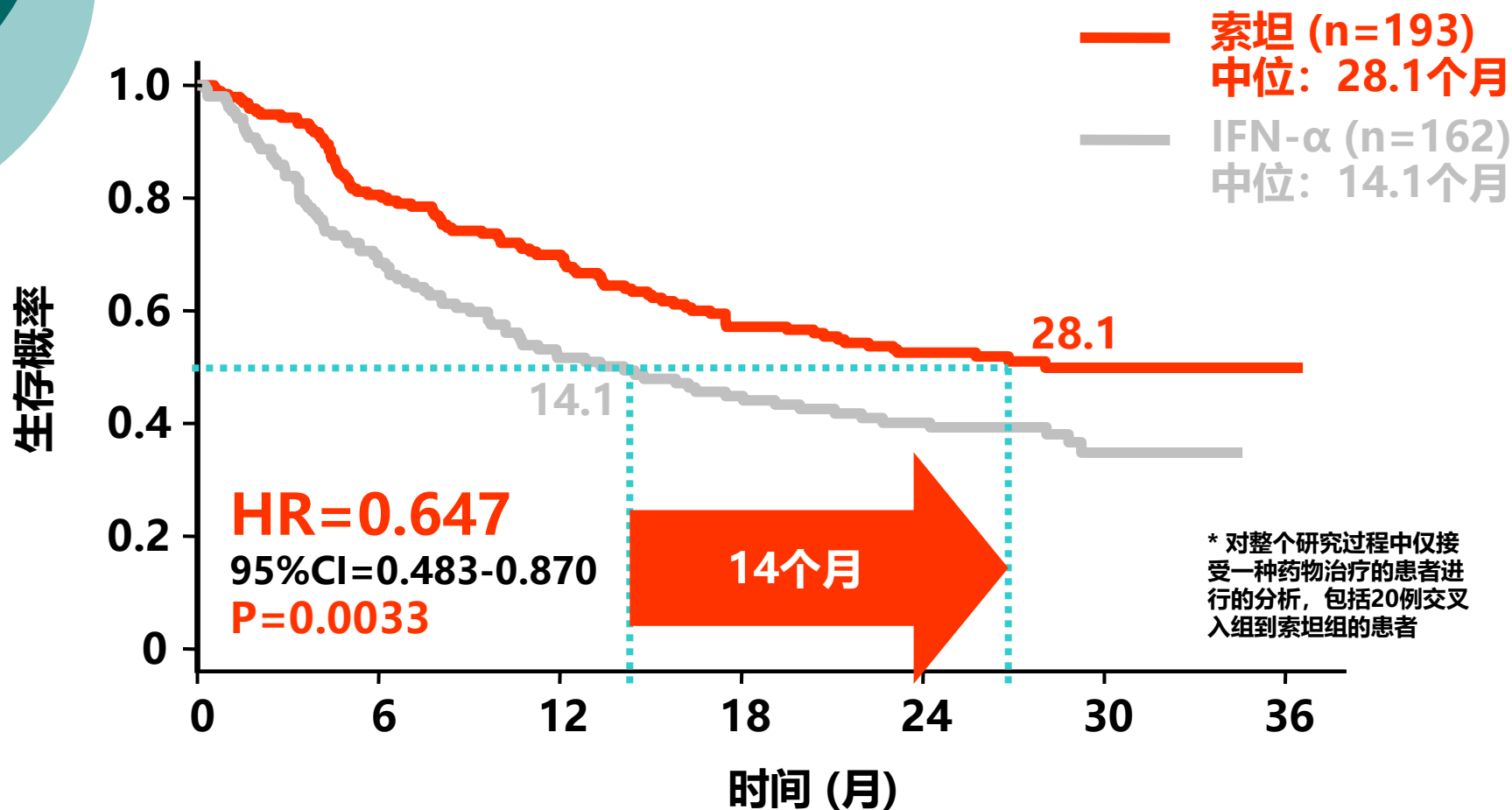
索坦较干扰素显著延长总生存期

○ 索坦死亡风险显著↓20%，OS显著↑32%



索坦较干扰素显著延长总生存期

○ 索坦死亡风险显著↓35%，OS显著↑99%



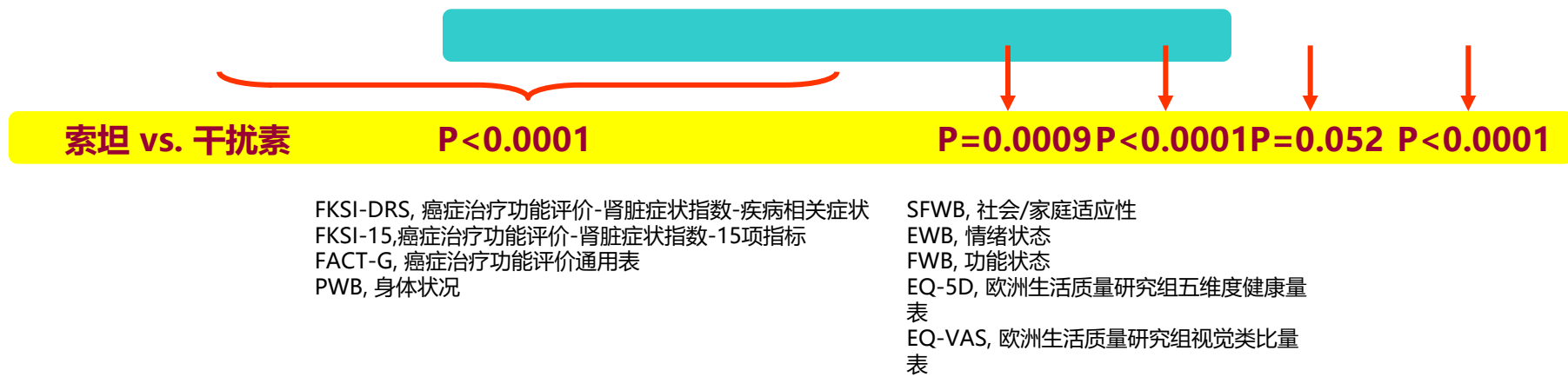
索坦的客观缓解率是干扰素的近4倍

患者 (%)

+291%

$P < 0.001$

索坦对生活质量的改善显著优于干扰素





索坦一线治疗时间和坚持治疗率好于干扰素

中位治疗持续时间 (月)

仍在接受治疗的患者 (%)

索坦因不良事件停药率少于干扰素

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/126104223205010111>