

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.011
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0071-06

临床研究·论著

舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的 疗效及安全性分析*

曲军, 陈宋林, 冯湖文, 陈科, 肖劲逐
(海南省肿瘤医院 泌尿外科, 海南 海口 570312)

摘要: **目的** 探究舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2017年7月—2019年12月海南省肿瘤医院收治的48例晚期肾细胞癌患者的病历资料, 根据治疗方法分为单一组(26例)和联合组(22例), 单一组予以口服舒尼替尼治疗, 联合组在对照组基础上联合信迪利单抗治疗。比较两组治疗2个月后的临床疗效, 记录药物不良反应, 查阅患者复诊资料并电话跟踪随访3年, 记录患者预后生存状况。**结果** 联合组疾病控制率(DCR)高于单一组($P < 0.05$), 两组客观缓解率(ORR)差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组肺部感染、贫血发生率高于单一组($P < 0.05$)。联合组和单一组手足综合征、乏力、消化道反应、白细胞降低、血小板降低、中性粒细胞计数降低、甲状腺功能减退、 γ -谷氨酰转氨酶升高及高血压发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。截止随访期, 单一组死亡14例, 3年总生存率为41.67%, 中位无进展生存期(PFS)为15个月, 中位总生存期(OS)为22个月。联合组死亡8例, 3年总生存率61.90%, 中位PFS为18个月, 中位OS为29个月。两组PFS曲线比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组OS曲线比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组高于单一组。**结论** 舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌, 更有助于提升临床疗效, 延长患者预后的总生存时间, 且耐受性良好。

关键词: 肾细胞癌; 舒尼替尼; 信迪利单抗; 生存分析

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

Efficacy and safety of sunitinib combined with cindilimab in treatment of advanced renal cell carcinoma*

Qu Jun, Chen Song-lin, Feng Hu-wen, Chen Ke, Xiao Jin-zhu
(Department of Urology, Hainan Cancer Hospital, Haikou, Hainan 570312, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of sunitinib combined with cindilimab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. **Methods** Retrospective analysis was made on the medical records of 48 patients with advanced renal cell carcinoma admitted to our hospital from July 2017 to December 2019. According to the treatment methods, they were divided into a combination group (22 cases) and a single group (26 cases). The single group was treated with sunitinib orally, and the combined group was treated with cindilimab on the basis of the control group. To compare the clinical efficacy of the two groups after 2 months of treatment, we recorded adverse drug reactions, consulted the patient's follow-up data, and recorded the prognosis and survival of the patients. **Results** The disease control rate (DCR) of the combined group was higher than that of the single group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the objective response rate (ORR) between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of pulmonary infection and anemia in the combined group was higher than that in the single

收稿日期: 2023-02-15

* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 822RC856)

[通信作者] 肖劲逐, E-mail: 3210160520@qq.com; Tel: 13036082339

group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the combined group and the single group in hand foot syndrome, fatigue, digestive tract reaction, leukopenia, thrombocytopenia, neutrophil count, hypothyroidism, γ -Elevated glutamyltransferase, and hypertension ($P > 0.05$). As of the follow-up date, 14 patients died in the single group, with 41.67% 3-year overall survival rate, 15-month median PFS, and 22-month median OS. Eight patients died in the combined group, with 61.90% three-year overall survival rate, 18-month median PFS, and 29-month median OS. There was no significant difference in PFS curve between the two groups ($P > 0.05$); The OS curve of the combined group indicated better prognosis than that of the single group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sunitinib combined with cindilimab in the treatment of advanced renal cell carcinoma is helpful to improve the clinical efficacy, and prolong the total survival time of patients with good tolerance.

Keywords: carcinoma, renal cell; sunitinib; cindilimab; survival analysis

原发性肾细胞癌是发生于肾实质小管上皮系统的恶性病变,以肾透明细胞癌发病率最高,且多数患者确诊时即为晚期转移性肾细胞癌,部分局限性肾细胞癌在接受根治性手术后仍具有较高的远处转移风险,预后不佳^[1-2]。目前,国内外针对晚期肾细胞癌的研究报道以免疫治疗为主,其中舒尼替尼是具有多靶点酪氨酸激酶抑制活性的小分子靶向药物,具有抑制肿瘤新生血管生成和肿瘤细胞增殖的作用。国内一些研究^[3-4]报道,舒尼替尼应用于晚期非小细胞肺癌、胰腺神经内分泌瘤等实体瘤治疗中均取得了优异的临床疗效,可有效延长患者的预后生存期。信迪利单抗是我国自主研发的抗程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抗体,具有竞争性抑制PD-1与其特异性配体结合的作用,从而降低PD-1活性,减少PD-1对机体外周组织中T细胞功能的耗竭,进一步强化机体自身T细胞免疫活性,发挥抗肿瘤作用^[5-6]。此外美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南(2020版)和中国抗癌协会临床肿瘤学会协作专业委员会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)肾癌诊疗指南(2020版)均推荐PD-1单抗作为肾透明细胞癌的一线治疗药物^[7-8]。但目前针对舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的疗效和安全性报道较少,尚需大量研究不断证实。本文采用回顾性研究的方法,分析舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的疗效及安全性,为后续临床合理用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年7月—2019年12月海南省

肿瘤医院收治的48例晚期肾细胞癌患者的病历资料。其中,女性8例,男性40例;年龄42~77岁,平均(60.13±4.81)岁;患者均检测出病灶转移,其中肺部转移29例、肝脏转移9例、淋巴结转移5例、腹壁转移4例、肾上腺转移4例、腰大肌转移3例、脑转移1例,共计单发转移病灶41例,多发转移病灶7例。纳入标准:①符合《CSCO肾癌诊疗指南》^[8]的晚期肾细胞癌的临床诊断标准;②年龄>18岁;③健康状况评分≥65分;④均证实单发转移灶或多发转移灶;⑤临床资料完整。排除标准:①非原发性肾细胞癌;②接受肾移植术;③既往接受舒尼替尼或信迪利单抗治疗;④合并多器官功能衰竭;⑤精神病;⑥合并呼吸道、消化道急性感染;⑦高血压、糖尿病、冠心病等病情控制不佳。患者根据治疗方法不同分为联合组(22例)和单一组(26例),两组的性别构成、年龄、病理类型、Fuhrman分级比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 治疗方法

所有患者均优先接受根治性或部分肾切除术治疗,单一组术后予以口服舒尼替尼(意大利辉瑞制药厂,规格:25 mg,批准文号:H20130258)治疗,给药方法:50 mg/次,1次/d,连续服药4周后停药2周;联合组在对照组基础上联合信迪利单抗(苏州信达生物制药有限公司,规格:10 mL:100 mg,批准文号:S20180016)治疗,给药方法:静脉滴注200 mg/次,1次/21 d。两组患者均维持治疗至无法耐受或病情进展。

1.3 观察指标

①疗效:治疗2个月后,参考美国实体瘤评价标准1.1(Response Evaluation Criteria In Solid Tumour 1.1, RECIST 1.1)^[9]评估治疗效果,分为进展

表1 两组患者一般资料的比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病理类型/例		Fuhrman 分级/例		
				透明细胞癌	其他	2级	3级	4级
联合组	22	19/3	60.29 ± 5.01	21	1	5	11	6
单一组	26	21/5	59.98 ± 4.72	25	1	7	15	4
$t/\chi^2/Z$ 值		0.269	0.221		0.015		1.022	
P 值		0.604	0.827		0.904		0.601	

(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分缓解(partial response, PR)及完全缓解(complete response, CR),客观缓解率(objective response rate, ORR)=(PR+CR)例数/总例数×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(SD+PR+CR)例数/总例数×100%。②不良反应:参考美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准对药物毒性进行分级^[10]。③生存分析:以患者首次接受舒尼替尼或信迪利单抗的时间点为起点,通过病历查询、门诊复查或电话跟踪随访等方式记录所有患者随访3年的预后结局,末次随访日期为2022年11月1日。计算无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以等级表示,比较用秩和检验;Kaplan Meier法绘制生存曲线,比较用Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组与单一组ORR比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=1.021, P=0.312$)。联合组与单一组DCR比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=7.760, P=0.006$),联合组高于单一组。见表2。

表2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组	22	2(9.09)	4(18.18)	15(68.18)	1(4.55)	6(27.27)	21(95.45)
单一组	26	1(3.85)	3(11.54)	12(46.15)	10(38.46)	4(15.38)	16(61.54)

2.2 两组不良反应发生率比较

联合组与单一组手足综合征、乏力、消化道反应、白细胞降低、血小板降低、中性粒细胞计数降低、甲状腺功能减退、 γ -谷氨酰转移酶升高及高血压发生率比较,经 χ^2 检验,差异均无统计

学意义($P > 0.05$)。联合组与单一组贫血和肺部感染发生率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组高于单一组。见表3。

2.3 生存分析

截止随访日期,48例晚期肾细胞癌患者失访

表3 两组不良反应发生率比较 例(%)

组别	n	手足综合征		乏力		厌食、恶心、呕吐等 消化道反应		白细胞降低		血小板降低	
		I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级
联合组	22	17(77.27)	1(4.55)	15(68.18)	0(0.00)	16(72.73)	1(4.55)	9(40.91)	0(0.00)	11(50.00)	1(4.55)
单一组	26	20(76.92)	1(3.85)	14(53.85)	0(0.00)	18(69.23)	1(3.85)	12(46.15)	0(0.00)	12(46.15)	1(3.85)
χ^2 值		0.021		1.024		0.118		0.133		0.102	
P 值		0.989		0.312		0.942		0.715		0.950	

续表 3

组别	中性粒细胞计数降低		甲状腺功能减退		贫血		肺部感染		γ-谷氨酰转移酶升高		高血压	
	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级
联合组	7(31.82)	0(0.00)	1(4.55)	0(0.00)	8(36.36)	0(0.00)	9(40.91)	1(4.55)	10(45.45)	0(0.00)	11(50.00)	0(0.00)
单一组	5(19.23)	0(0.00)	1(3.85)	0(0.00)	3(11.54)	0(0.00)	3(11.54)	0(0.00)	11(42.31)	0(0.00)	13(50.00)	0(0.00)
χ ² 值	1.007		0.015		4.157		7.174		0.048		0.000	
P值	0.316		0.904		0.041		0.028		0.827		1.000	

3 例,其中联合组 1 例,单一组 2 例,总随访率 93.75% (45/48)。单一组死亡 14 例,3 年总生存率 41.67%,中位 PFS 为 15 个月,中位 OS 为 22 个月。联合组死亡 8 例,3 年总生存率 61.90%,中位 PFS 为 18 个月,

中位 OS 为 29 个月。两组 PFS 曲线比较,差异无统计学意义(χ²=0.528, P=0.314)(见图 1);两组 OS 曲线比较,差异有统计学意义(χ²=2.455, P=0.036),联合组高于单一组(P<0.05)。见图 2。

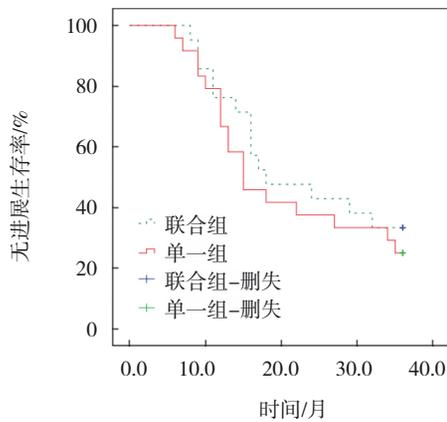


图 1 PFS 曲线

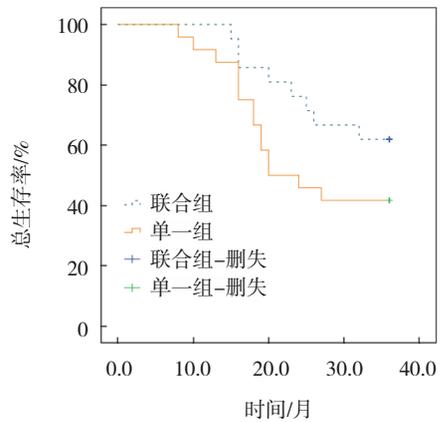


图 2 OS 曲线

3 讨论

肾细胞癌作为临床泌尿科常见的恶性肿瘤,致死率高,诱发因素较多且发病机制复杂,对患者的生命安全造成了严重的威胁^[11-12]。早期研究^[13-14]发现,由于肾细胞癌具有免疫原性,同时对常规化疗、放疗敏感性较低,因此临床针对晚期肾细胞癌的治疗研究多集中于生物免疫治疗。早期研究中以干扰素α(Interferon-α, IFN-α)、白细胞介素-2(Interleukin 2, IL-2)作为细胞因子免疫治疗时代的代表药物,可通过 IFN-α 促进免疫 T 细胞增殖、分化,激活机体免疫调节和免疫监视作用,从而发挥抗肿瘤活性;或通过 IL-2 具有的抗血管生成活性抑制肿瘤细胞增殖,但由于该类药物的毒性反应显著且临床疗效局限,临床应用受限^[15-16]。

近些年,随着中西方学者对肾细胞癌发病机制的深入研究,相继有研究报道^[17-18]靶向分子药物在肾细胞的治疗中取得了突破性的进展,以酪氨酸激酶受体抑制剂为代表的靶向药物逐渐应用于晚期肾细胞癌的临床治疗中,其中舒尼替尼作为多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,具有抑制酪氨酸激酶 3、血小板衍生生长因子及血管内皮生长因子的作用,可有效抑制肿瘤新生血管的生成和肿瘤细胞增殖,且被推荐作为晚期转移性肾细胞癌的一线靶向治疗药物,将晚期肾细胞癌患者的中位生存时间有效延长至 8~30 个月,但仍具有提升空间。相关研究表明^[19-20],早期研究中细胞因子免疫治疗虽对晚期转移性肾细胞癌患者的疗效不甚显著,但仍存在小部分患者对细胞免疫疗法表现出持久性的治疗反应,且机体自身免疫系统中 T 细胞活化后对肿瘤细胞具有有效的识别和杀伤

作用。信迪利单抗作为我国自主研发的抗PD-1抗体,对PD-1与程序性死亡配体1、程序性死亡配体2的结合效应具有竞争性阻断作用,从而刺激肿瘤效应T细胞而激活机体免疫反应,达到抑制肿瘤细胞增殖、分化及转移目的^[21-22]。本研究对舒尼替尼和信迪利单抗联合治疗晚期肾细胞癌的疗效分析得出,联合组DCR高于单一组,且两组OS曲线比较有差异,提示舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌,更有助于提升临床疗效,延长患者的预后总生存时间。研究¹分析可能与信迪利单抗阻断了T细胞的共抑制信号和激活了共刺激信号有关,T细胞的共抑制信号阻断或共刺激信号激活后,稳定了T细胞的免疫活性,避免了肿瘤细胞发生免疫逃逸,利用T细胞自身对肿瘤细胞的识别及杀伤作用增强了抗肿瘤效果^[23-24]。本研究中主要观察到患者的不良反应包括消化道反应、皮肤黏膜毒性、血液学毒性及全身代谢毒性,其中以皮肤黏膜毒性和消化道毒性发生率较高,研究分析可能与舒尼替尼的多靶点抑制作用有关,打破了皮肤黏膜的自我保护限度和消化道功能的动态平衡,从而导致皮肤黏膜毒性和消化道毒性增加^[25]。此外联合组肺部感染、贫血发生率明显高于单一组,晚期肾细胞癌患者在舒尼替尼治疗基础上联合信迪利单抗治疗,可能会增加贫血和肺部感染的发生风险。但整体分析,大部分患者的不良反应均为I、II级,耐受性良好,对患者的治疗方案影响较小。

综上所述,舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌,更有助于提升临床疗效,延长患者的预后总生存时间,且耐受性良好。但鉴于研究存在单中心、小样本等客观因素影响,后续研究中仍需证实研究所得结论。

参 考 文 献 :

- [1] AU L, HATIPOGLU E, ROBERT de MASSY M, et al. Determinants of anti-PD-1 response and resistance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1497-1518.e11.
- [2] BRAUN D A, HOU Y, BAKOUNY Z, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 909-918.
- [3] 徐建明,崔鹤滕,贾茹,等. 235例接受舒尼替尼治疗的胰腺神经内分泌瘤患者的预后因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(3): 324-328.
- [4] 孙珍贵,钟云华,程玉生. 晚期化疗耐药的非小细胞肺癌切除患者应用舒尼替尼的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(23): 2908-2912.
- [5] 杜羽,斯璐,毛丽丽,等. 阿昔替尼联合信迪利单抗治疗中高危晚期肾癌的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(10): 513-516.
- [6] 麦海星,张瑜,马鑫,等. 转移性肾细胞癌免疫治疗多中心真实世界研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2022, 43(5): 368-373.
- [7] MOTZER R J, JONASCH E, BOYLE S, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 1.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(9): 1160-1170.
- [8] 周莉,盛锡楠. 晚期肾癌的治疗规范——《CSCO肾癌诊疗指南2020》解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2020, 6(4): 1-6.
- [9] SCHWARTZ L H, SEYMOUR L, LITIÈRE S, et al. RECIST 1.1 - standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 138-145.
- [10] U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[EB/OL]. 2009.
- [11] BRAUN D A, STREET K, BURKE K P, et al. Progressive immune dysfunction with advancing disease stage in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 632-648.e8.
- [12] TERRY S, DALBAN C, RIOUX-LECLERCQ N, et al. Association of AXL and PD-L1 expression with clinical outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with PD-1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(24): 6749-6760.
- [13] BRAUN D A, BAKOUNY Z, HIRSCH L, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition — novel immunotherapies for renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 199-214.
- [14] YIN X M, WANG Z Y, WANG J F, et al. Development of a novel gene signature to predict prognosis and response to PD-1 blockade in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1933332.
- [15] DING L, DONG H Y, ZHOU T R, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors-based treatment for advanced renal cell carcinoma: mechanisms affecting efficacy and combination therapies[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(18): 6384-6401.
- [16] MOTZER R J, ROBBINS P B, POWLES T, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN renal 101 trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1733-1741.
- [17] MCDERMOTT D F, LEE J L, ZIOBRO M, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(9): 1029-1039.
- [18] LEE C H, SHAH A Y, RASCO D, et al. Lenvatinib plus

- pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 946-958.
- [19] POWLES T, ALBIGES L, BEX A, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12): 1511-1519.
- [20] KATO T, KIYOTANI K, TOMIYAMA E, et al. Peripheral T cell receptor repertoire features predict durable responses to anti-PD-1 inhibitor monotherapy in advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1862948.
- [21] 王俊洁, 徐龙, 袁国盛, 等. 信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(9): 1130-1135.
- [22] 丁晓燕, 孙巍, 申燕军, 等. 仑伐替尼联合信迪利单抗二线治疗肝内胆管癌的效果和安全性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1813-1818.
- [23] 丁雨薇, 翁姗姗, 王永辉, 等. 信迪利单抗联合小剂量化疗有效控制肺肉瘤样癌一例[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(4): 363-366.
- [24] 朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 120-123.
- [25] CHOUERI T K, POWLES T, BUROTTO M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 829-841.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 曲军, 陈宋林, 冯湖文, 等. 舒尼替尼联合信迪利单抗治疗晚期肾细胞癌的疗效及安全性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9): 71-76.

Cite this article as: QU J, CHEN S L, FENG H W, et al. Efficacy and safety of sunitinib combined with cindilimab in the treatment of advanced renal cell carcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(9): 71-76.