

新版 CSCO 肾癌诊治指南发布

梳理五大亮点,靶向与免疫治疗是未来重要选择

▲ 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科 郭军 盛锡楠 李思明



郭军 教授

CSCO 中国肾癌诊治指南 2018 版推荐：

- ☆ 卡博替尼用于中高危晚期肾癌的一线治疗
- ☆ 免疫联合治疗作为肾癌晚期一线治疗方式
- ☆ 靶向药物与免疫治疗的联合作为晚期肾癌的二线治疗
- ☆ 疾病分层将成为晚期肾癌的治疗策略

1

卡博替尼成中高危患者的首选

晚期肾癌目前以靶向药物治疗为主,以低危患者获益最为显著,而对于中高危患者,现有靶向药物,如舒尼替尼、培唑帕尼、索拉非尼等,并无明显获益。

卡博替尼作为抗

VEGFR、MET、AXL 的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI),较以往 TKI 具有更多的作用靶点。2017 年公布了一项卡博替尼与舒尼替尼对照用于中高危晚期肾癌一线治疗的 II 期临床研究,结

果显示与舒尼替尼治疗相比,两组获得的无进展生存期 (PFS) 为 8.2 月与 5.6 月 (HR=0.66, P=0.012), 两组总生存 (OS) 分别为 30.3 月与 21.8 月 (HR=0.80), 两组的客观有效率为 46%

与 18%。

因此,基于该项临床研究,CSCO 中国肾癌诊治指南 2018 版将其推荐用于中高危晚期肾癌的一线治疗,为中高危晚期肾癌的治疗增加了一项重要选择。

2

免疫治疗再“站”一线

靶向治疗出现以后,以细胞因子为代表的免疫治疗退出晚期肾癌的治疗。但随着新型免疫检查点抑制剂药物,特别是 PD-1 单抗、PD-L1 单抗的出现,免疫治疗再次受到重视。

2015 年底一项临床试验显示,NIVO 单抗 (PD-1 单抗,Nivolumab) 较依维莫司用于晚期肾癌患者治疗的中位生存时间显著改善,达到 25.0 个月,因而获得批准上市用于晚期肾癌的二线治疗。

CSCO 中国肾癌诊治指南已经从 2017 版开始推荐 NIVO 单抗用于转移性肾癌接受抗血管生成治疗失败后的二线治疗。

而对于 PD-1 和 PD-L1 单抗能否应用于晚期肾癌的一线治疗,国外已经开展了一系列免疫治疗联合的临床研究,包括抗 PD-1 和 PD-L1 单抗联合抗 CTLA-4 单抗,或与靶向药物的联合等。

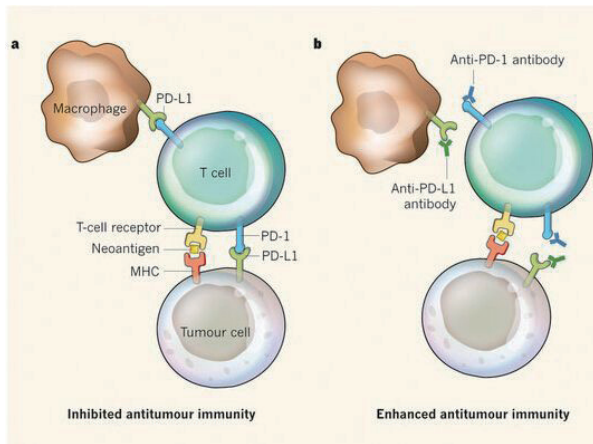
2017 年底已经公布了 2 项大型 III 期临床研究的结果,首先是 NIVO 单抗联合伊匹木单抗与舒尼替尼对照用于晚期肾癌一线治疗的 III 期临床研究结果

显示中高危人群免疫联合组的 OS、客观有效率以及 PFS 均优于舒尼替尼组。

其次是抗 PD-L1 单抗 Atezolizumab 联合贝伐珠单抗与舒尼替尼对照用于晚期肾癌一线治疗的 III 期临床研究 (IMmotion 151 研究) 显示 PD-L1 阳性患者 Atezolizumab 联合贝伐单抗的治疗中位 PFS 与 OS 均显著优于舒尼替尼。

另外,PD-1 和 PD-L1 单抗与现有 TKI 类靶向药物联合用于晚期肾癌一线治疗的 I / II 期的一系列临床研究结果显示,其可以获得较高的客观有效率 (达到 60%~80%), 而其中抗 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合阿昔替尼用于晚期肾癌一线治疗的 II 期临床研究,中位 PFS 时间达到 20.6 个月。这些临床研究数据已经改变了晚期肾癌一线靶向治疗为主的现状。

预计 PD-1 单抗很快会在国内上市,必然会改变目前国内晚期肾癌的治疗现状。因此,基于这些临床研究,CSCO 中国肾癌诊治指南 2018 版将免疫联合治疗纳入一线治疗的领域。



3

药物联合

将成为重要治疗策略

晚期肾癌自从靶向治疗时代开始,一直以靶向药物的单药治疗为主,特别是二三线治疗,先后出现了阿昔替尼、依维莫司以及 NIVO 单抗等药物,但中位 PFS 仅为 4~6 个月左右。

但 2015 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议公布的一项仑伐替尼联合依维莫司治疗与单药仑伐替尼、单药依维莫司对照用于既往抗 VEGFR 治疗进展后转移性肾癌的 II 期临床研究打破了这种治疗格局,该研究结果显示联合治疗组中位 PFS 达 14.6 月,中位 OS 达 25.5 月,显著优于两个单药对照组,其疗效数据也显著优于其他二线药物治疗。因此陆续受

到包括 CSCO 中国肾癌诊治指南在内的一系列指南推荐用于晚期肾癌的二线治疗。而仑伐替尼很快在国内上市,其与依维莫司联合,将会造福中国晚期肾癌患者。

对于靶向药物联合,国内也正在开展一项 CM082 联合依维莫司用于晚期肾癌二线治疗的 II / III 期临床研究。除了靶向药物联合,也应该看到 PD-1 和 PD-L1 单抗与靶向药物的联合,特别是与阿昔替尼联合用于晚期肾癌一线治疗的初步数据显示获得显著的疗效,因此未来对于晚期肾癌的二线治疗,现有靶向药物与免疫治疗的联合将成为重要选择。

4

疾病分层

将为治疗分层提供依据

晚期肾癌自 2005 年进入靶向治疗时代,涌现出许多有效的靶向药物,而随着免疫治疗时代的来临,对于晚期肾癌,将会有越来越多的选择。

但如何选择,目前为止未能发现能够应用于临床的生物预测标记物。疾病危险分层,以及与其他因素的联合使用,成为晚期肾癌治疗的选择策略。

一项 II 期临床研究显示对于初始无症状的 52 例晚期肾癌患者,采取主动监测,未接受任何药物治疗,获得的中位 PFS 14.9 月,中位 OS 44.5 月,而其进展后接受靶向药物治疗的疗效并未受到影响。因此对于这部分患者,特别是无症状透明细胞癌,并且手术至转移时间超过 2 年的患者,可以采取主动监测,这也是 2018 版肾癌指南推荐的治疗选择。

既往靶向治疗的临床研究已经发现 MSKCC 评分为中低危的患者,更能从治疗中获益,而随着免疫治疗时代的来临,预后评分仍然是治疗选择的重要参考因素。

对于 MSKCC 评分显示为中高危的患者,Checkmate024 研究已经证实 NIVO 单抗联合伊匹木单抗治疗要显著优

于舒尼替尼治疗。另外的研究也已经证实,用于中高危患者一线治疗时,卡博替尼要优于舒尼替尼。

因此对于中高危患者,舒尼替尼并不能作为首选治疗,免疫联合或应用卡博替尼或许不是不错的选择。

对于低危患者,Checkmate024 研究亚组分析发现其接受舒尼替尼治疗要优于免疫治疗,因此对于低危患者,靶向治疗仍然是首选的治疗方式。

关于 PD-L1 的表达能否作为生物预测标记物,目前已经有研究发现其阳性表达可以作为重要的参考因素。

如在 Checkmate024 研究中的亚组分析显示,对于 PD-L1 表达阳性的患者,联合免疫治疗获益更加显著;而另外,IMmotion151 研究发现,PD-L1 阳性表达的患者 PD-L1 单抗和贝伐珠单抗联合治疗比舒尼替尼单药治疗组能获得显著的优势。

因此 PD-L1 的阳性表达与否成为选择免疫治疗的重要参考因素。当然,可能还需要结合其他因素,但提示对于这部分患者,应该考虑进行分层治疗。

5

表格呈现 使指南工具化

CSCO 中国肾癌诊治指南 2018 版除了内科治疗部分更新外,为了体现指南的工具性,肾

癌治疗的主要选择与推荐都进行了表格化处理,使得临床医生一目了然,更贴近于临床的实用性。

转移性或不可切除性透明细胞型肾细胞癌的治疗策略

治疗状态	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一线治疗	低危	舒尼替尼 (1A 证据)	阿昔替尼 (2A 证据)	卡博替尼 (2B 证据)
		培唑帕尼 (1A 证据)	贝伐珠单抗+IFN (1A 证据)	
		索拉非尼 (2A 证据)	大剂量 IL-2 (2A 证据)	
中高危	IPI 单抗+NIVO 单抗 (1A 证据)	卡博替尼 (2A 证据)	舒尼替尼 (2B 证据)	
		替西罗莫司 (1A 证据)	培唑帕尼 (2B 证据)	
			索拉非尼 (2B 证据)	
			阿昔替尼 (2B 证据)	