

舒尼替尼，胰腺神经内分泌肿瘤治疗新希望

□军事医学科学院附属医院 北京307医院

胰腺神经内分泌肿瘤（Pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs）临床罕见，发病率仅占胰腺外分泌腺源性肿瘤的1.4%^[1]。但是，近年来PNETs发病率逐年增高，尸检结果显示，其发病率高达胰腺癌的10%^[2]。据统计，1973年，美国每10万人中仅有1.09例发生PNETs，而2004年则高达5.25例。

一般认为，PNETs生长缓慢，但是近年研究发现，PNETs易发生远处转移，局限于胰腺的仅占14%，发生区域转移占22%，远处转移更高达64%^[3]。PNETs的临床表现和预后差异很大，其预后好于胰腺癌，但是一旦肿瘤发生进展，发展速度则较快，5年生存率不足30%^[4]。

舒尼替尼有望成为PNETs治疗新突破

手术切除目前仍然是局限性PNETs唯一的根治性治疗手段，即使发生肝转移的患者，手术也能减轻肿瘤负荷，带来生存获益。药物方面，生长抑素类似物和干扰素-α是胰腺神经内分泌肿瘤的标准治疗药物。生长抑素不仅可以改善症状，提高患者生活质量^[5]，同时也具有抗肿瘤活性。但是肿瘤一旦进展即具有很高的恶性侵袭性，目前尚无标准的治疗手段，治疗胰腺癌的药物对胰腺神经内分泌肿瘤的疗效都比较差。

近年来，随着肿瘤靶向治疗的发展，靶向药物的出现，特别是在2010年ASCO年会上公布的舒尼替尼治疗PNETs

的一项III期临床研究结果，给PNETs的治疗带来了新的突破。舒尼替尼是一种小分子多靶点的酪氨酸激酶抑制剂，其靶点包括血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）1、2和3，干细胞因子受体（KIT），血小板源性生长因子受体（PDGFR）α和β，集落刺激因子1型受体（CSF-1R），神经胶质细胞源性神经生长因子受体（RET），Fms样酪氨酸激酶3（FLT3），通过与多信号通路的靶受体相互作用而产生整合效应，而这些刚好是肿瘤生长和存活的关键靶点^[6]。舒尼替尼已经被证明具有直接的抗肿瘤活性和抑制血管增生的活性，已广泛用于肾细胞癌、胃肠间质瘤的治疗。

数据验证舒尼替尼的疗效

研究发现，PNETs的PDGFR、VEGFR、EGFR等多种受体表达上调，舒尼替尼对PNETs有活性。在一项舒尼替尼治疗PNETs的II期临床试验中，入组66名晚期胰腺神经内分泌肿瘤患者，口服舒尼替尼治疗（50 mg/d，用4周，停2周）。结果显示治疗的应答率为16.7%，达到预期目标；平均肿瘤进展时间为7.7个月；一年生存率达81.1%，不良反应可耐受^[7]。该试验显示舒尼替尼在PNETs治疗方面具有美好的前景。

在今年ASCO年会上，来自法国的Patricia Niccoli报告了一项舒尼替尼对比安慰剂治疗PNETs的III期临床研究结

果^[8]。该研究因为舒尼替尼组患者的客观反应率（ORR），无进展时间（PFS），总生存期（OS）和严重不良事件发生率都显著优于安慰剂，经独立数据委员会同意而提前终止。该研究入组171例12个月内进展的PNETs患者，入组时间为2007年6月~2009年4月，随机分为舒尼替尼组（ $n=86$ ，37.5 mg/d，连续每日给药）和安慰剂组（ $n=85$ ），两组均同时给予最佳支持治疗。基线特征为：49%的患者为功能性肿瘤，60%的患者Ki-67指数 $\leq 5\%$ ，95%的患者存在远处转移，89%的患者曾接受过手术治疗，部分患者曾接受过放疗（舒尼替尼vs. 安慰剂，52% vs. 59%）或生长抑素类似物治疗（24% vs. 22%）。主要研究终点为PFS。结果显示：舒尼替尼组中位PFS为11.4月，而安慰剂组仅5.5个月（危险比HR 0.418，95%CI: 0.263~0.662， $P=0.0001$ ）；客观反应率（ORR）舒尼替尼组为9%，而安



安慰剂组0% ($P=0.0066$)；两组分别有9、21例死亡。由于研究提前结束，研究的中位总生存时间尚未达到，但舒尼替尼组较安慰剂获益明显 (HR 0.409, 95%CI: 0.187~0.894, $P=0.0204$)。舒尼替尼组常见的不良反应为腹泻、恶心、乏力、呕吐；3/4级不良反应包括中性粒细胞减少症 (舒尼替尼 vs. 安慰剂, 12% vs. 0)、高血压 (9.6% vs. 1.2%)、手足综合征 (6.0% vs. 0)，这些不良反应患者可以耐受。

本次大会还继续报告了这项研究的临床获益和预后预测的探索性分析。Vinik等对上述研究的入组患者进行生活质量问卷调查，以了解患者对舒尼替尼的耐受情况^[9]。舒尼替尼组 ($n=73$) 和安慰剂组 ($n=71$)，4周为一周期，调查在每周期第1天进行，调查结束后对前10个周期的数据进行分析。结果显示，舒尼替尼组的腹泻 ($P<0.001$) 和失眠 ($P=0.0372$) 发生率显著高于安慰剂，但是两组的生活质量评分没有显著的统计学差异。因此，研究者认为舒尼替尼的耐受性良好。Raymond等继续对舒尼替尼组进行亚组分析以确定哪些因素是舒尼替尼治疗获益的预测因子。经cox风险比例模型分析显示，与安慰剂相比，舒尼替尼治疗可显著降低患者风险并改善PFS，而且获益不受年龄 (<65 岁 vs. ≥ 65 岁)、种族 (白人 vs. 非白人)、性别、体力状态评分 (ECOG评分0分 vs. 1~2分)、转移灶个数 (≤ 2 处 vs. ≥ 3 处)、从诊断到入组时间 (≥ 3 年 vs. <3 年)、

既往曾接受治疗的影响。多变量分析显示，从诊断到入组时间为唯一有价值的独立预后预测因素 (≥ 3 年 vs. <3 年, HR 0.603, 95%CI: 0.382~0.952, $P=0.03$)^[10]。

这项研究结果，是PNETs治疗的突破性进展，舒尼替尼也有望成为分化良好的晚期PNETs的标准治疗方案。 (COP)

参考文献

[1] Key C. Cancer of the pancreas // Ries LAG, Young JL, Keel GE, *et al.* Chapter 7. SEER survival monograph: cancer survival among adults. U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

[2] Ehehalt F, Saeger H, Schmidt C, *et al.* Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist*, 2009, 12:456-467.

[3] Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3063-3072.

[4] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*, 2008, 19:1727-1733.

[5] Oberg K, Kvols L, Caplin M, *et al.* Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*, 2004, 15:966-973.

[6] Mendel DB, Laird AD, Xin X, *et al.* In vivo antitumor activity of sunitinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:327-337.

[7] Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, *et al.* Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3403-3410.

[8] Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, *et al.* Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PB0) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl):4000.

[9] Vinik A, Bang Y, Raoul J, *et al.* Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl):4003.

[10] Raymond E, Niccoli P, Raoul J, *et al.* Cox proportional hazard analysis of sunitinib (SU) efficacy across subgroups of patients (pts) with progressive pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl):4031.



专家介绍

徐建明，教授，军事医学科学院307医院消化肿瘤内科主任。中国生物工程学会分子靶向药物专业委员会副主任委员、中国老年肿瘤专业委员会常委、中国临床肿瘤学会执行委员，国家食品药品监督管理局 (SFDA) 新药审评专家。先后主持了国家自然科学基金、全军“十一五”科技攻关课题、首都医学发展基金重点课题等。近年来已在 *European J Cancer*、*Biochemical Pharmacology*、*International J Cancer*、《中华肿瘤杂志》等国内外肿瘤期刊发表论文70余篇。