

总之,活血化瘀药物在动脉粥样硬化治疗中疗效确切。在其他病种上的应用和研究也应引起高度重视。

参考文献

- [1]罗尧岳,周小青,谢小兵,等.活血化瘀类方对动脉粥样硬化家兔血脂、血液流变学变化的影响.湖南中医学院学报,2003,23(1):9.
- [2]焦亚斌,李冀,肖红兵,等.活血化瘀法对实验性高脂血症大鼠调血脂作用的研究.中医药信息,2002,19(6):55.
- [3]Hong Y,Shao Hua H,Zi Ren S.Inhibition of Neuropeptide-Y-induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation with Pueraria Lobata Isoflavone.广州中医药大学学报,2005,22(3):203.
- [4]杜先华,杨芳炬,樊霞霞,等.丹参对过氧化氢诱导的大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响研究.中医药学刊,2003,21(1):124.
- [5]张梅,温进坤,孙辉臣,等.丹参注射液对动脉粥样硬化大鼠血管平滑肌细胞间黏附分子-1表达的影响.中国病理生理杂志,2004,20(10):1871.
- [6]Wei C,Yi X,Jun-Zhu C,et al.Yangxueqingnao particles inhibit rat-vascular smooth muscle cell proliferation induced by lysophosphatidic Acid.Zhejiang Univ,2005,6B(9):892.
- [7]彭利晖,冯其海,黄文.络泰对血瘀证患者氧自由基损伤的影响.云南中医学院学报,2004,27(3):35.
- [8]詹小萍,方青,楼建国,等.益肾活血方对家兔血瘀模型P选择素表达及对氧自由基清除作用的实验研究.中国中药杂志,2003,28(4):355.
- [9]鞠楠,程文立,董唏.丹参粉针剂对氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞表达MMMP9及ICAM-1的影响.中日友好医院学报,2005,19(4):230.
- [10]李凤文,张立石,刘红,等.水蛭、丹参及其复方对血瘀大鼠血管内皮细胞保护作用的研究.中国中药杂志,2001,26(10):703.
- [11]庄小梅.活血化瘀方治疗原发性高血压及对血管内皮功能的影响.湖北中医杂志,2003,25(7):10.
- [12]翁维良,王怡,刘剑刚,等.三十四种活血化瘀药的研究.血瘀证与活血化瘀研究.北京:学苑出版社,1996.180.

索拉非尼治疗晚期转移性肾癌的现状及展望

夏克良*

关键词:索拉非尼;晚期转移性肾癌;综述

中图分类号:R737.11

文献标识码:B

文章编号:1006-0979(2010)14-0110-02

晚期转移性肾癌患者预后极差,中位生存期仅8~12个月,5年存活率仅2%~3%,且对放化疗等治疗不敏感^[1],生物治疗和靶向治疗是目前主要的治疗手段,而靶向治疗已成为晚期转移性肾癌的首选治疗,其中索拉非尼(sorafenib)作为最早被批准用于治疗晚期转移性肾癌的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂受到了广泛关注。现就索拉非尼(sorafenib)治疗晚期转移性肾癌的现状及展望作一综述。

1 晚期转移性肾癌的治疗现状

肾癌约占成人恶性肿瘤的3%,泌尿系统肿瘤中仅次于膀胱癌,其主要的病理类型为透明细胞癌,约30%的患者在诊断时即发现远处转移,另有30%的患者将随病程发展出现转移,加之转移性肾癌对放化疗等治疗不敏感,故其预后极差^[2],中位生存期仅8~12个月,5年存活率仅2%~3%,转移性肾癌应采用以内科为主的综合治疗^[3]。肾细胞癌是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,又称肾腺癌,简称为肾癌,包括起源于泌尿小管不同部位的各种亚型,但不包括起源于肾间质及肾盂上皮系统的各种肿瘤。肾癌病因未明,其发病与遗传、吸烟、肥胖、高血压病及抗高血压治疗等有关,遗传性肾癌或家族性肾癌占肾癌总数的4%^[4],非遗传性因素引起的肾癌称散发性肾癌。生物治疗和靶向治疗是目前的主要治疗手段,如高剂量白细胞介素-2,索拉非尼,舒尼替尼,雷帕霉素抑制剂和贝伐单抗等均作为美国国家综合网络推荐的一线治疗方案,高剂量白细胞介素-2的临床研究显示客观反应率约17%^[5],但目前国内尚无可用药物,后三种药物我国应用经验尚不足,我国国内目前多用索拉非尼治疗转移性肾癌,Escudier等^[6]认为用药显著延长了细胞因子治疗失败的转移性肾癌的无进展生存和总生存期,且耐受性良好。

2 索拉非尼作用机制

索拉非尼是一种新型的针对多种激酶的口服抑制剂,推荐剂量400毫克,每日2次,可抑制VEGFR1、2、3<人血管内皮细胞生长因子受体1,2,3(VEGFR-1,2,3)>,PDGFRb(血小板衍生生长因子受体)及Raf、Flt3、c-Kit多种激酶,索拉非尼具有双重抗肿瘤作用:一方面通过抑制RAF的活性,阻断RAF/MEK/ERK信号传导通路,从而直接抑制肿瘤细胞增殖;另一方面,通过抑

制VEGFR(血管内皮生长因子)和PDGFR受体,阻断新生血管的形成从而达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[7]。多项临床实验表明对肾癌有抗肿瘤活性。肾透明细胞癌占肾癌的80%~85%,von Hippel-Lindau(VHL)基因失活是肾透明细胞癌的特征性遗传学改变^[8]。VHL基因失活导致了促进新生血管形成形成最重要的生长因子VEGF、PDGF以及其他一些促进细胞增殖的生长因子的高表达,最终导致肾癌的发生和发展。索拉非尼是一个多靶点的分子靶向药物,其作用靶点包括VEGFR1、2、3,PDGFRb及Raf、Flt3、c-Kit,是目前唯一已上市的RAF激酶抑制剂^[9]。有研究显示索拉非尼可以通过抑制VEGFR2、CD117、EGFR等发挥作用^[10]。靶向治疗不同于传统的细胞毒药物化疗,主要是通过诱导疾病稳定,抑制恶性肿瘤的恶性生物学行为,使其生长接近正常组织而发挥治疗作用;一旦用药有效,很可能长期用药维持治疗。索拉非尼治疗转移性肾癌可明显提高患者的无疾病进展生存期,因此成了目前的研究热点。目前此类研究分为两大类:基础研究主要以细胞系体外实验为研究对象,以探讨索拉非尼作用机制;临床研究主要集中在晚期肾癌临床疗效评价及预后模式的探讨。郑闪等^[11]发现索拉非尼治疗后肿瘤组织可出现一定的形态学改变,包括:肿瘤细胞核异型明显,细胞出现退行性改变;间质纤维化反应,可见毛细血管增生,并可见少许异物巨细胞反应;此外,大片坏死是治疗后的一个显著病理学改变。上述改变与常见肿瘤组织放化疗引起的形态学改变相同,未见此药特异形态学改变。但在癌旁正常组织,形态学改变并不明显,说明索拉非尼对肿瘤的治疗具有靶向性。

3 索拉非尼治疗晚期转移性肾癌的疗效

FDA(美国食品和药物管理局)于2005年11月批准索拉非尼上市,用于治疗晚期肾癌。我国2006年4月至2007年8月,进行了索拉非尼治疗中国晚期肾细胞癌患者安全性及疗效分析的研究,该研究为开放、多中心、非对照临床研究,共入组62例晚期肾细胞癌患者,接受索拉非尼400毫克,每日2次,至少2个月,5例因不良反应退出,57例患者可评价。结果按实体瘤评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),疾病控制率指经确认的CR、PR和SD患者占总患者的比例,无进展生存期(PFS)指自患者入组至疾病进展或任何原因死亡的时间间隔CR1例(1.8%),PR11例(19.3%),SD36例

*天津武清区人民医院外科(301700)

2010年5月15日收稿

(63.2%),疾病控制率达84.3%,中位PFS41周^[10]。周爱萍等^[10]报道索拉非尼治疗转移性肾透明细胞癌的客观反映率19.4%,中位PFS9.6个月。91.9%的患者经细胞因子治疗失败,即索拉非尼为二线或二线以上治疗。Strumberg D等对11例患者进行的I期临床试验显示出良好的耐受性和有效性^[11]。最近,202例转移性肾透明细胞癌患者进行II期临床试验,病情稳定的患者(肿瘤体积减小25%或增大<25%)随机分为2组,一组继续给予索拉非尼治疗,另一组给予安慰剂治疗。结果治疗组中无疾病进展生存期为24周,而安慰剂组仅有6周^[12]。III期临床试验转移性肾透明细胞癌患者900例,索拉非尼组335例,安慰剂组337例,结果治疗组中无疾病进展生存期为24周,治疗6周时,79%的患者病情稳定,对照组病情稳定55%^[13]。提示予索拉非尼效果满意,可延长无病进展生存期。一项迄今为止转移性肾透明细胞癌规模最大的III期随机双盲研究(TARGET试验)中,来自美国和欧洲的932例细胞因子失败的转移性肾透明细胞癌随机分组接受索拉非尼或安慰剂治疗。结果索拉非尼组客观反映率10%,74%达到稳定,中位PFS5.5个月,较安慰剂组(2.8个月)延长了近1倍($P<0.01$)。虽然在中期分析后,安慰剂组进展的患者交叉接受了索拉非尼治疗,影响了二者总生存的比较,但索拉非尼的中位总生存仍然较安慰剂组明显延长($P=0.015$),中位生存时间为19.3个月^[14]。日本的一项II期研究中,索拉非尼治疗129例传统上细胞因子治疗失败的患者中位肿瘤进展时间为3个月左右。转移性肾透明细胞癌的客观反映率14.7%,中位PFS7.5个月,中位缓解时间7.9个月^[15]。即使对初治的转移性肾癌,干扰素 α 作为一线治疗的中位无进展时间也仅为5个月左右^[16]。崔传亮等^[16]报道索拉非尼治疗转移性肾透明细胞癌的客观反映率25%,疾病控制率83%,中位PFS912个月,中位生存期16个月,6个月的PFS为83%。

4 索拉非尼的不良反应

索拉非尼的不良反应类型多样,这与其多靶点作用机制有关。索拉非尼既有其他靶向药物常见的全身反应、皮肤毒性和消化道反应,又具有抗血管生成药物特有的高血压、出血以及增加心脑血管不良事件风险的特点,索拉非尼对肝功能也有一定影响,对血液学的影响轻微^[17]。张海梁等^[17]报道手足皮肤反应最常见,总发生率为75.9%,典型表现为手、足皮肤以掌面为主先后出现触痛与感觉异常、红斑和肿胀、过度角化、局部硬结形成、皮肤干裂及脱屑和脱皮,周而复始,周期约为2~4周。脱发总发生率为67.2%,也呈明显的周期性,周期约为3~5个月。皮疹、口腔黏膜炎、腹泻、高血压、疲劳乏力的总发生率分别为39.7%、24.1%、50.0%、24.1%、74.1%。索拉非尼治疗后产生的出血倾向主要出现于有黏膜覆盖的部位,如口腔、鼻腔、消化道、气管支气管、膀胱等。发生率虽然不高,但出血对人体危害较大,建议出现2级及以上出血反应时立即停药。骨髓抑制和肝功能损害发生率分别为6.8%和13.8%。Escubier等^[18]报道手足皮肤反应、脱发、疲劳乏力、腹泻、高血压的发生率分别为30%、26%、37%、43%和17%。靶向治疗不同于传统的细胞毒药物化疗,主要是通过诱导疾病稳定,抑制恶性肿瘤的恶性生物学行为,使其生长接近正常组织而发挥治疗作用;一段治疗有效,很可能需要长期用药维持治疗。如果需要长期治疗,药物不良反应和患者对药物的耐受性十分重要。国外II、III期临床试验及欧洲和北美扩大临床研究结果表明:索拉非尼的常见不良反应包括皮肤反应(手足皮肤反应、皮疹、脱发),消化道反应(腹泻、纳差、恶心)及全身症状(高血压、疲乏);绝大多数不良反应严重程度为1~2级,而且通常在治疗6~8周内出现,治疗18周后不良反应的发生开始出现平台期,表明没有累积毒性,理论上可以长期服用^[19]。

5 展望

对于晚期肾癌的治疗,2006年美国临床肿瘤学会推荐索拉非尼为二线药物,其为针对肾癌RTKs<受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases,RTKs)>设计的靶向治疗药物,不幸的是,对此药

物有效的患者随着治疗时间的延长,其治疗效果往往减退,而且不是所有的患者都有效^[18]。最新认为可肾癌能是一种干细胞疾病^[19],此类细胞像正常干细胞一样处于细胞周期的静止期,对常规化疗不敏感,如果能够找到肾癌干细胞的特异性分子,设计针对这种分子的靶向治疗将是晚期肾癌治疗中最有前景的方案^[20]。

参考文献

- [1]Cohen HT,Mcgowern FJ.Renal -cell carcinoma.N Engl J Med,2005,353(11):2477-2490.
- [2]Janzen NK,Kim HL,Figlin RA,et al.Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease.Urol Clin North Am,2003,30(4):843-852.
- [3]Liungberg B,Hanbury DC,Kuczyk MA,et al.Guidelines on renal cell carcinoma.European Association of Urology,2008,1-26.
- [4]斯璐,廉红云,盛锡楠,等.重组人源化白细胞介素-2治疗转移性肾癌的临床研究中期总结.肿瘤学杂志,2008,30(2):129-133.
- [5]Escudier B,Eisen T,Stadler WM,et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-carcinoma.N Engl J Med,2007,356(1):125-134.
- [6]Wilhelm SM,Carter C,Tang L,et al.BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis.Cancer Res,2004,64(7):7099-7109.
- [7]Kaelin WG Jr.The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer.Clin Cancer Res,2004,10(6):6290s-6295s.
- [8]Costa LJ,Drabkin HA.Renal cell carcinoma:new developments in molecular biology and potential for targeted therapies.Oncologist, 2007,12(12):1404-1415.
- [9]郑闪,马建辉,吕宁,等.晚期肾癌索拉非尼治疗后形态学改变二例报告.中华泌尿外科杂志,2009,30(1):36-39.
- [10]周爱萍,何志嵩,于世英,等.索拉非尼治疗转移性肾癌的临床研究.中华泌尿外科杂志,2009,30(1):10-14.
- [11]Strumberg D,Richly H,Hilger RA,et al.Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors.J Clin Oncol,2005,23(9):965-972.
- [12]Ratain MJ,Eisen T,Stadler WM,et al.Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.J Clin Oncol,2006,1(12):2505-2512.
- [13]Escudier B,Szczylik C,Eisen T,et al.Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma.Proc Am Soc Clin Oncol, 2005,23(3):380.
- [14]Akaza H,Tsakamoto T,Murai M,et al.Phase II study to investigate the efficacy,safety,and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma.Jpn J Clin Oncol,2007,37(4):755-762.
- [15]Motzer RJ,Bacik J,Murphy BA,et al.Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.J Clin Oncol,2002,20(1):289-296.
- [16]崔传亮,马建辉,郭军,等.索拉非尼一线治疗晚期转移性肾癌的II期临床研究.中华泌尿外科杂志,2009,30(1):15-17.
- [17]张海梁,叶定伟,姚旭东,等.索拉非尼治疗晚期肾癌的不良反应和处理方法.中华泌尿外科杂志,2009,30(1):32-35.
- [18]吴恭瑾,岳中瑾.肾癌靶向治疗研究进展.中华泌尿外科杂志, 2009,30(1):58-59.
- [19]岳中瑾.肿瘤干细胞及肾癌相关研究进展.中华泌尿外科杂志, 2005,26(8):573-574.
- [20]Ischenko I,Seeliger H,Schaffer M,et al.Cancer stem cells:How can we target them?Curr Med Chem,2008,15(11):3171-3184.