

索拉非尼治疗晚期肾透明细胞癌的临床观察

王美鑑, 王雅琦, 涂建仁, 邱志敏, 邓艷云

(江西省肿瘤医院, 江西 南昌, 330029)

摘要: 目的 观察索拉非尼治疗晚期肾癌的疗效和安全性。方法 22例晚期转移性肾透明细胞癌患者给予单药口服索拉非尼治疗9~23个月, 每8周评定疗效, 并登记、处理不良反应。结果 部分缓解(PR)1例、疾病稳定(SD)15例、疾病进展(PD)4例、死亡2例, 无完全缓解(CR)病例。主要不良反应有手足综合征、胃肠道反应及血压升高等。结论 索拉非尼能够稳定病情, 延长晚期RCC患者无进展生存时间, 且毒副反应轻, 耐受性好。

关键词: 索拉非尼; 肾细胞癌; 靶向治疗

中图分类号: R 737.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2011)11-0106-03

The clinical observation of Sorafenib in the treatment of metastatic renal clear cell carcinoma

WANG Mei-jian, WANG Ya-qi, TU Jian-ren, QIU zhi-min, DENG jin-yun

(Jiangxi Tumor Hospital, Nanchang, Jiangxi, 330029)

ABSTRACT: Objective To investigate the efficacy and adverse effects of Sorafenib in the treatment of metastatic RCC. **Methods** Twenty-two patients with MRCC were administered with Sorafenib and the treatment ranged from 9 to 23 months. The efficacy was evaluated every eight weeks. Adverse effects were registered and treated. **Results** One patient attained PR, 15 patients achieved SD, 4 patients had progressive disease, 2 patients died. CR has not been observed in our group. The major adverse effects were hand-foot syndrome, gastrointestinal reaction and hypertension. **Conclusion** Sorafenib can stabilize disease and extend the progression-free survival with MRCC, and its toxicity was obviously minor compared with that of other traditional chemotherapy.

KEY WORDS: Sorafenib; renal cell carcinoma; targeted therapy

肾癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤, 占所有成人恶性肿瘤的2%~3%, 其中近90%为肾细胞癌(RCC), 发病率呈逐年上升趋势。虽然早期肾癌经手术治疗后疗效显著, 然而有近30%的RCC患者在首次就诊时已有远处转移, 约40%出现术后复发或转移。由于肾癌的多药耐药性, 使其对放化疗治疗不敏感; 而免疫治疗的有效率10%~20%^[1-4]。2005年12月美国FDA正式批准索拉非尼用于治疗晚期肾细胞癌, 从此晚期肾癌进入靶向治疗新时代。本文总结本院自2008年1月以来RCC患者服用索拉非尼的疗效及不良反应, 以探讨索拉非尼临床治疗益处。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年1月~2009年12月来本院门诊及住

院治疗的晚期转移性肾癌22例, 其中男17例, 女5例, 年龄36~82岁, 平均63岁。所有患者均接受原发灶肿瘤切除, 且病理类型为透明细胞癌, 术后均接受细胞因子免疫治疗(白介素-2和/或干扰素); ZPS评分 ≤ 2 分; 其中有肺转移15例, 骨转移4例, 肝转移3例, 肾上腺转移3例, 淋巴结转移(颈部、腹膜后等)9例, 术后种植转移2例, 下腔静脉癌栓2例。所有患者具有至少1处可测量病灶。

1.2 方法

索拉非尼初始剂量为400 mg, 口服, 2次/d, 饭前1 h或饭后2 h服用。如出现不可耐受的毒副反应, 酌情予剂量减半或停药。若病情进展, 可予追加剂量至每日1 200 mg或1 600 mg。

1.3 评价标准

采用RECIST实体瘤近期疗效评价标准: 全

部肿瘤病灶消失,至少维持 4 周为完全缓解(CR);肿瘤最大径之和缩小 30%或以上,至少维持 4 周为部分缓解(PR);肿瘤最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD 为疾病稳定(SD);肿瘤最大径之和至少增加 20%,或出现新病灶为疾病进展(PD)。于开始治疗前及治疗后每 8 周各评定 1 次。近期不良反应按 CTCAE V3.0 统一判定标准分为 1~4°。

2 结 果

2.1 疗效

中位治疗时间为 16 个月(9~23 月),以彩超、CT、MRI 等为评价手段,测量肿瘤大小。其中部分缓解(PR) 1 例、疾病稳定(SD) 15 例、疾病进展(PD) 4 例、死亡 2 例,无完全缓解(CR)病例。15 例 SD 患者,有 7 例患者因转移灶进展,索拉非尼加大剂量至 600 mg, 2 次/d,病情稳定 12 周以上;另有 1 例患者在治疗稳定 13 月后出现肺部新的转移病灶,索拉非尼递增剂量至 800 mg, 2 次/d,服用 4 个月后病情稳定而自行停药。4 例 PD 患者中,1 例出现新的颈部淋巴结转移及胸腔积液,其余 3 例出现肿瘤复发和(或)新病灶。2 例死亡患者均出现双侧癌性胸水,1 例合并真菌感染。

2.2 不良反应

通常在服药 2 周后左右出现。本观察共发生 8 例 3~4 度不良反应,其中有 3 例患者因不能耐受手足疼痛、腹泻而予停药 1 周,症状减轻后继续服药,并予对症支持治疗,不良反应逐渐缓解。

手足综合症:用药 2~4 周后手掌、足跖部位出现红斑、疼痛、肿胀、脱皮,多伴有感觉异常。严重者甚至累及双下肢、臀部,功能受限。皮损处多伴有角化过度、局部硬结和脱屑。轻症一般应用润肤霜或美宝湿润烧伤膏,戴防护手套及穿柔软鞋袜以减少对皮损的摩擦、挤压等;重症不能耐受者予停药 1 周,皮疹迅速消退,皮损收敛,疼痛减轻,后再继续服药程度转轻。

胃肠道反应:多表现为腹泻、恶心、呕吐,胃炎及口腔粘膜炎,食欲减退等。其中以腹泻最为常见,轻中度为主,一般可通过食用少渣、低纤维、易消化饮食来缓解,不需调整治疗药物的剂量。严重者可给予阿片类制剂,如口服洛哌丁胺(易蒙停),或石榴皮煎水效果显著。腹泻次数多,脱水明显的患者需及时补充水和电解质,维持水、电解

质平衡。

血压升高:本观察共发现 5 例患者血压升高,均达到高血压诊断标准。其中 1 例既往有高血压病史患者,在口服索拉非尼标准剂量 7 个月后因出现新的转移病灶,剂量加大至 600 mg, 2 次/d,血压曾高达 180~190/140 mmHg,经予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)及 β 受体阻滞剂联合降压后血压控制平稳。其余 4 例高血压多在服药 3~4 周后出现,以舒张压升高为主,口服贝那普利(洛汀新)后,血压降至正常。

其它不良反应:约 50% 患者疲乏无力,4 例轻度脱发,1 例肺转移患者出现咯血。1 例重度贫血,经输血、补充铁剂、叶酸片后贫血改善。3 例肝肾功能轻度损害,予对症治疗缓解。此外,还有部分患者或出现轻度咽干、口腔溃疡、便秘等,无心脑血管意外病例。

3 讨 论

索拉非尼是一种新型多激酶抑制剂,通过抑制多种激酶活性,达到双重的抗肿瘤作用:一方面通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖;另一方面通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍化生长因子受体(PDGFR)的酪氨酸激酶活性,抑制肿瘤新生血管的形成和切断肿瘤细胞的营养供应而间接遏制肿瘤细胞生长^[5-6]。

现有研究表明^[6-7],索拉非尼具有很强的抗肿瘤效应。TARGET III 期临床试验,是针对晚期 RCC 患者的全球、随机双盲、大规模的临床研究,共纳入 903 例晚期 RCC 患者。受试者随机分为组,即索拉非尼治疗组和安慰剂组。结果显示,2 组的客观有效率分别为 10% 和 2%,索拉非尼组有 1 例完全缓解(CR),10% 患者 PR,另有 74% 患者病情维持稳定;安慰剂组有 2% 的患者 PR,53% 的患者病情维持稳定。临床受益率分别 84% 和 55%。并且,索拉非尼较安慰剂治疗明显改善患者的生活质量。索拉非尼组的无疾病进展生存期较安慰剂组延长了 1 倍,分别为 24 周和 12 周($P < 0.001$)^[8]。本研究通过观察本院 22 例晚期 RCC 患者,在接受至少 1 次系统性治疗无效后,改用索拉非尼口服治疗,结果发现,疾病控制率达到 72.73%,有近 59% 患者出现肿瘤转移灶不同程度缩小,甚有 1 例患者肿瘤稳定长达 23

个月,与国内外报道相似^[9-10];但未见 CR 病例,可能与本组观察对象较少有关。由此可见,单药索拉非尼治疗对控制肿瘤生长、延长生存时间有显著疗效。

索拉非尼是一种抑制肿瘤细胞生长及肿瘤内新生血管形成的靶向治疗药物,而非直接杀灭细胞的细胞毒药物,因此无细胞毒药物类似的严重不良反应,临床耐受性好。本研究组的主要毒性反应为手足综合征、消化道反应和高血压,一般为轻中度;共发生 8 例(36.36%)3~4 度不良反应,予积极对症支持治疗或停药 1 周便可逐渐缓解。有报道指出^[11],在推荐的 400 mg 每日 2 次剂量组,出现皮疹和腹泻毒性 \geq II 度的患者肿瘤稳定时间明显长于 $<$ II 度者。作者在短期观察中也发现此类现象,具体发生机制还有待于进一步研究及大规模临床试验证实。

此次研究中,针对标准剂量治疗后疾病进展的患者,作者给予递增剂量治疗共 13 例。其中有 9 例索拉非尼剂量增至 600 mg, 2 次/d, 7 例患者病情稳定 \geq 12 周(疾病控制率 77.78%), 2 例 PD;另有 4 例增至 800 mg, 2 次/d, 1 例 SD 4 个月自行停药, 1 例 PD, 2 例死亡。仅 1 例不能耐受毒性反应,而停药 1 周,余未见累积毒性反应。提示口服索拉非尼 600 mg, 2 次/d, 不仅安全性良好,还可在转移性 RCC 患者中显示高水平的抗瘤活性,发挥更大的临床益处。

参考文献

- [1] DeVita V T Jr, Hellman S, Rosenberg S A, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology[M]. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1140.
- [2] Geertsens P F, Gore M E, Negrier S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2004, 90(6): 1156.
- [3] Flanigan R C, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer. A combined analysis[J]. J Urol, 2004, 171(3): 1071.
- [4] 刘欣,姚宝庚,朱剑南,等. 肾癌术后应用生物治疗的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(21): 106.
- [5] Wilhelm S M, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum and antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7099.
- [6] 彭大为,黄仕思. 索拉非尼治疗前后原发性肝癌患者外周血 T 淋巴细胞和 NK 细胞的变化及临床意义[J]. 广东医学, 2010, 31(6): 783.
- [7] Ratain M J, Eisen T, Stadler W M, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of Sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(16): 2505.
- [8] Escudier B, Eisen T, Bukowski R M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 125.
- [9] 周爱萍,孙燕. 多靶点抗肿瘤新药索拉非尼的研究进展[J]. 癌症进展杂志, 2006, 4(6): 529.
- [10] 张海梁,叶定伟,姚旭东,等. 索拉非尼治疗转移性肾细胞癌 20 例初步结果[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(2): 135.
- [11] Strumberg D, Awada A, Hirte H, et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumors: Is rash associated with treatment outcome[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(4): 548.

(上接第 40 面)

3 简答题

(1) 简述炎症反应在动脉粥样硬化进程中的作用机制。

答: 近年的研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种多因素造成的慢性炎症反应性疾病,炎症贯穿于动脉粥样硬化发生和发展的全过程,在这个过程中,大量的炎症因子参与其中,起到了重要的作用。可以说,炎症反应在动脉粥样硬化斑块形成、进展为不稳定斑块以及最后的破裂中都起着重要作用。随着研究的深入,已发现越来越多的炎症介质参与了动脉粥样硬化的发生与发展。各种炎症细胞通过相关的细胞因子、黏附分子等炎症介质相互关联、相互作用,从而构成了复杂的网络,它们级联放大

了炎症反应,共同促进了动脉粥样硬化的进展。

(2) 简述同型半胱氨酸导致动脉粥样硬化的可能机制。

答: ① 同型半胱氨酸(Hcy)可引起脂质代谢功能紊乱,促使大量脂质沉积于动脉壁,损伤血管内皮功能,启动粥样硬化进程。② Hcy 直接作用于血管内皮,产生毒素,导致血管内皮功能障碍。③ Hcy 通过诱导血小板聚集,增强其聚集性,抑制减少纤溶酶的形成,影响凝血及纤溶过程,从而造成血栓前状态。④ Hcy 刺激单核细胞释放 IL-6,参与介导粥样硬化斑块内的炎症反应。⑤ Hcy 能促进平滑肌细胞 DNA 合成,使血管平滑肌大量增生。⑥ Hcy 刺激血管平滑肌细胞增生,促进胶原合成等生物学效应,促进动脉粥样硬化的进展。