

索拉非尼联合白细胞介素-2 治疗转移性肾细胞癌的疗效

李建旺, 黄春珍

中南大学湘雅医学院附属海口医院、海南省海口市人民医院肿瘤科(570208)

【摘要】 目的 探讨索拉非尼联合白细胞介素-2 治疗转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma)的客观疗效及不良反应。**方法** 26 例接受至少 2 个疗程索拉非尼联合白细胞介素-2 治疗的转移性肾细胞癌患者,均经病理组织学或细胞学予以确诊。给药方法:白细胞介素-2 100 万 U,2 次/d,皮下注射,4 周为一疗程。索拉非尼 400 mg/次,2 次/d,连续服用 4 周为一疗程。2 个疗程后采用 RECIST 实体瘤疗效评价标准评价疗效,用 NCICTC 3.0 评估不良反应。按 MSKCC 系统对危险分层评价。所有患者随访 4~58 个月。**结果** 26 例转移性肾细胞癌患者获得完全缓解 1 例(3.8%),部分缓解 4 例(15.4%),疾病稳定 17 例(65.4%),疾病进展 4 例(15.4%),疾病控制率 84.6%;客观有效率达到 19.2%。中位生存时间(OS)为 25 个月(95% CI:13.9~28.1 个月),中位无进展时间 14 个月(95% CI:5.7~16.2 个月)。主要不良反应为皮疹、腹泻、发热、乏力、流感样症状、厌食、体重下降和中性粒细胞减少等。3~4 度不良反应仅见于腹泻和乏力,均为 1 例(3.9%)。参照预后分层模型 MSKCC 危险因素评分,26 例预后好、中等、差转移性细胞癌肾患者中,预后好组的有效率高于预后差组($P < 0.05$),3 组的中位 OS 差异有统计学意义($P = 0.000$)。**结论** 索拉非尼联合白细胞介素-2 治疗转移性肾细胞癌的客观疗效较好,不良反应轻,患者可耐受,低危患者有可能明显获益。

【关键词】 索拉非尼;白细胞介素-2;肾细胞癌

肾癌约占成人恶性肿瘤的 2%~3%,资料显示,我国肾癌的病死率及发病率有逐年上升的趋势^[1]。I~Ⅲ期肾癌的主要治疗方式是外科手术,但转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma)已失去手术机会。转移性肾细胞癌的预后较差,5 年生存率仅为 5%~10%^[2]。免疫治疗是肾癌主要的辅助治疗手段,已证实白细胞介素-2 可提高转移性肾细胞癌患者的生存率。自索拉非尼于 2005 年被美国 FDA 批准用于转移性肾细胞癌的治疗以来,转移性肾细胞癌的治疗疗效发生了划时代的巨变,揭开了转移性肾细胞癌靶向治疗的序幕。为了解两者联合对转移性肾细胞癌的治疗情况以及亚组患者的治疗优势,我们回顾分析 2004 年 2 月至 2010 年 3 月应用索拉非尼联合白细胞介素-2 治疗的 26 例转移性肾细胞癌患者的资料,该方案取得了一定疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2004 年 2 月至 2010 年 3 月本院收治的 26 例初治转移性肾细胞癌患者,均经病理组织学或细胞学予以确诊。这些患者临床基本特征见表 1。治疗前检查证实所有患者的骨髓、肝肾等重要脏器功能良好。26 例患者中肺转移 18 例,肝转移 12 例,骨转移 18 例,腹膜后淋巴结转移 4 例,脑转移者排除在外。其中 18 例为术后复发转移。每例患者至少有一处 CT 可测量转移灶。以用药前 4 周内 CT 显示的可测量病灶作为治疗基线,每 8 周 CT 检查 1 次。

表 1 26 例转移性肾细胞癌患者的一般情况

项目	例数(%)	项目	例数(%)
性别		LDH	
男	16(61.54)	≤1.5 倍正常值	22(84.62)
女	10(38.46)	>1.5 倍正常值	4(15.38)
年龄(岁)		Hb(g/L)	
>60	19(73.08)	<110(女)或	
≤60	7(26.92)	<120(男)	21(80.77)
病理分型		≥110(女)	
透明细胞癌	21(80.77)	或≥120(男)	5(19.23)
颗粒细胞癌	3(11.54)	KPS 评分	
乳头状细胞癌	2(7.69)	<80	8(30.77)
转移数目		≥80	18(69.23)
1	20(76.92)	血清钙(mg/dL)	
>1	6(23.08)	≤10	18(69.23)
转移部位		>10	8(30.77)
肺	18(69.23)	诊断到全身治疗的时间(年)	
肝	12(46.15)	<1	20(76.92)
骨	18(69.23)	≥1	6(23.08)
其他	6(23.08)		

1.2 方法 白细胞介素-2 100 万 U,2 次/d,皮下注射,4 周为一疗程。同时口服索拉非尼 400 mg/次,2 次/d,连续服用 4 周为一疗程,如无明显不良反应出现重复疗程。治疗期间每周查血常规 1 次,每月查肝功能 1 次,白细胞计数 $<3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或肝功能异常时停药 8 周后进行评价,对药物反应性好及可耐受治疗者停药休息 2~4 周重复下一周期治疗。患者均签署知情同意书。

1.3 疗效评价 每 2 周期评估 1 次。采用 RECIST 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。采用螺旋 CT 为主要评价手段,层厚 5 mm,比较可测量病灶的最大径变化。以 CR + PR 计算有效率(RR)。自治疗开始至患者死亡或失访的时间计算总生存期(OS),从治疗开始至疾病进展或死亡计算无进展生存期(PFS)。参照预后分层模型 MSKCC (Memorial Sloan - Kettering Cancer Center Criteria)危险因素评分。危险因素包括:高 LDH(超过 1.5 倍正常值)、高血钙(纠正钙 > 10 mg/dL 或 2.5 mmol/L)、贫血、诊断到全身治疗的时间小于 1 年及 KPS 评分 < 80 分。无上述危险因素的患者预后好,1~2 项为预后中等,≥3 个为预后差。药物不良反应作用评估标准参见 NCICTC 3.0。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件,分组比较行 χ^2 检验及 Ridit 分析,分析采用 Kaplan - Meier 法以及 Log - rank 检验。

2 结果

2.1 客观疗效 全组 26 例患者均可评价疗效,共完成 146 个周期,平均 (5.6 ± 2.8) 个周期。获 CR 1 例 (3.9%),PR 4 例 (15.4%),SD 17 例 (65.4%),PD 4 例 (15.4%),RR 为 19.2%。至随访截止日期 2011 年 5 月,死亡 21 例,5 例存活。所有患者随访 4~58 个月。中位 OS 为 25 个月 (95% CI:13.9~28.1 个月),中位 PFS 14 个月 (95% CI:5.7~16.2 个月)。

2.2 按危险分层分析 26 例患者均可按预后分层模型 MSKCC 危险因素评分,分为预后好、预后中等、预后差 3 组,分别为 13、10、3 例,RR 分别为 19.16%、3.91% 和 0,经 Ridit 分析,预后好组疗效优于预后差组 ($P < 0.05$)。见表 2。预后好组中位 OS 为 28 个月 (95% CI:16.7~29.3 个月),预后中等组为 20 个月 (95% CI:13.5~21.9 个月),预后差组为 12.7 个月 (95% CI:7.9~13.5 个月),3 组中位 OS 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 26 例转移性肾细胞癌患者按危险分层的疗效情况 例 (%)

危险分层	例数	CR	PR	SD	PD	RR
预后好	13	1(7.7)	3(23.1)	9(69.2)	0(0.0)	4(30.8) *
预后中等	10	0(0.0)	1(10.0)	8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)
预后差	3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)
合计	26	1(3.9)	4(15.4)	17(65.4)	4(15.4)	5(19.2)

* 与预后差组比较 $P < 0.05$

2.3 不良反应 26 例患者皮疹发生率为 61.5% (16 例),均为 I~II 度皮疹;血压升高者 30.8% (8 例);6 例出现 I~II 度恶心、呕吐;1 例出现 III 度呕吐;1 例出现 III 度腹泻;4 例出现 I 度转氨酶升高。

3 讨论

白细胞介素 -2 为目前治疗进展期肾癌的常用药物,临床研究表明仅中大剂量的白细胞介素 -2 可提

高患者生存率^[3]。而高剂量白细胞介素 -2 治疗晚期肾癌客观缓解率仅为 23.2%。索拉非尼是一种小分子的多靶点抑制剂,一方面通过 Raf/Mek/Erk 抑制肿瘤生长,另一方面还抑制 VEGFR - 1、VEGFR - 2、VEGFR - 3、PDGFR β 、Flt3 和 c - kit。一个随机、双盲、安慰药对照的索拉非尼 III 期试验,进展期肾细胞癌患者 903 例,应用索拉非尼 (400 mg/次,2 次/d) 治疗 451 例,应用安慰剂治疗 452 例。结果表明,索拉非尼组和安慰剂组中位 PFS 分别为 5.5、2.8 个月 ($P < 0.01$),RR:索拉非尼组 10%,安慰剂组 2% ($P < 0.01$)。索拉非尼延长 PFS,有较多的不良反应^[4-5]。根据 NCCN 肾癌委员会,索拉非尼作为一线治疗推荐用于特定透明细胞为主型和非透明细胞为主型的转移性肾细胞癌,其证据水平为 2A。Oriental 研究主要是观察索拉非尼对亚洲人群肝癌治疗的安全性和其生存期改善的情况,索拉非尼组患者的中位 OS 为 6.5 个月,比安慰剂组的 4.2 个月有显著延长 ($P = 0.014$)^[6]。

本研究应用索拉非尼联合白细胞介素 -2 治疗晚期或进展期转移性肾细胞癌患者,中位 OS 为 25 个月 (95% CI:13.9~28.1 个月),预后好、中等及差 3 组中位 OS 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结果显示两者联合治疗可对预后好的患者可延长生存期,提高患者的生活质量,且不良反应可控制。

目前,作为评价抗肿瘤药物疗效重要指标的恶性肿瘤患者的生活质量问题正日益受到关注。索拉非尼已被证实可用于转移性肾细胞癌,联合白细胞介素 -2 治疗晚期肾癌患者不良反应大都在可耐受范围,并能够有效改善患者生活质量,提高预后良好患者生存期,有临床使用价值。但本研究样本含量少,且为回顾性分析研究,今后还需更多大样本前瞻性研究证实。

参考文献

[1] 张骁,杜传军. 肾癌免疫治疗的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(6): 473-476.

[2] ALGABA F. Rereading the renal cell tumors[J]. Int J Surg Pathol, 2010, 18(3Suppl): 94S-97S.

[3] CLEMENT J M, MCDERMOTT D F. The high - dose aldesleukin (IL - 2) "select" trial: a trial designed to prospectively validate predictive models of response to high - dose IL - 2 treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clin Genitourin Cancer, 2009, 7(2): E7 - E9.

[4] ESCUDIER B, EISEN T, ST ADLER W M, et al. Sorafenib in advanced clear - cell renal - cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 125 - 134.

[5] HERRMANN E, BIERER S, GERSS J, et al. Pros pectivecom - parison of sorafenib and sunitinib for second - linetreat ment of cy - tokinere fractory kidney cancer patients[J]. Oncology, 2008, 74 (3/4): 216 - 222.

[6] CHENG A, KANG Y, CHEN Z, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepato - cellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(155): 4509.

(收稿日期:2011 - 08 - 22 编辑:庄晓文)