

泌尿系统疾病诊断与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000306

索拉非尼治疗 25 例晚期肾癌的长期不良反应研究

杨帆, 王德林, 吴小侯, 蒲军, 张尧, 何云峰, 陈在贤, 唐伟

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:了解索拉非尼治疗晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)患者长期不良反应, 评估其对患者预后的预测作用。**方法:**25 例晚期 RCC 患者口服索拉非尼, 观察其不良反应的发生、分级及转归, 并采用 Kaplan-Meier 单因素分析其对患者预后预测作用。**结果:**25 例晚期 RCC 患者随访 6~59 月, 中位随访时间 23.8 月。不良反应出现在 1~8 周, 中位不良反应发生时间 3 周。常见不良反应发生率:高血压 48%、贫血 36%、疲乏 44%、腹泻 40%、皮疹 40%、手足综合征 56%, 体质量减轻、恶心、厌食、疼痛、脱发等不良反应少见, 多为 I、II 级。76% 患者对症处理后, 部分不良反应症状减轻或消失, 中位时间 20 周, 20% 患者反应较轻, 4% 患者反应较重, 药物减量后不良反应减轻。高血压的患者较未发生高血压的患者中位总生存期(overall survival, OS)及无进展生存时间(progression-free survival, PFS)明显缩短(OS: $P=0.005$; PFS: $P=0.049$)。**结论:**索拉非尼治疗 RCC 不良反应发生较早, 长期使用大部分不良反应可以耐受, 高血压对患者生存期有预测作用。

【关键词】肾肿瘤; 索拉非尼; 药物副反应; 疗效预测**【中图分类号】**R737.11**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-03-10

Long-term adverse reaction of sorafenib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in 25 cases

Yang Fan, Wang Delin, Wu Xiaohou, Pu Jun, Zhang Yao, He Yunfeng, Chen Zaixian, Tang Wei

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the long-term adverse effects of sorafenib on patients suffering from renal cell carcinoma(RCC) and to evaluate its predictive effects on survival time of patients with RCC. **Methods:** The occurrence, grading and prognosis of adverse effects of 25 advanced RCC patients treated by sorafenib were recorded and their predictive effects on survival time of patients were evaluated by Kaplan-Meier estimator. **Results:** According to 6~59 months' follow-up; median follow-up of 23.8 months with 25 advanced RCC patients, the adverse effects appeared in 1~8 weeks; medium follow-up of 3 weeks. The common adverse reactions were hypertension(48%), anemia(36%), fatigue(44%), diarrhea(40%), skin rash(40%), and PPE(56%). The relatively rare adverse reactions were mostly between level I and level II, including weight loss, nausea, anorexia, pain, and hair loss, etc. After the symptomatic treatment, the symptoms of 76% patients were partly relieved or disappeared, median relieving period of 20 weeks, 20% patients got relatively mild adverse reaction while 4% patients got relatively severe adverse reaction. The adverse effects were relieved after reducing medicine dose. The overall survival and progression-free survival of patients with hypertension were significantly shorter than those without hypertension ($P=0.005$; PFS: $P=0.049$). **Conclusion:** The adverse effect appears at early period of patients with advanced RCC when taking sorafenib and most adverse effects are acceptable in long-term medicating for patients. Hypertension might have a predictive effect on survival period of patients.

【Key words】kidney neoplasms; sorafenib; adverse drug reactions; curative effects

晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿外科常见恶性肿瘤, 占成人肿瘤 2%~3%, 占泌尿男性生殖肿瘤 28.7%^[1], 2013 年全球约 34 万被诊断

为肾癌患者, 其中 14 万人死亡; 在我国, 每年约 6 万人被诊断肾癌, 其中 2 万人死亡^[2]。临床上, 15%~20% 患者在就诊时发现肿瘤转移且 RCC 对化学药物治疗及放疗效果欠佳^[3]。多个研究证实索拉非尼对 RCC 的有效性及良好的安全性^[4-7]。索拉非尼治疗 RCC 的病例中, 几乎所有患者都会发生不同程度的不良反应, 影响患者生活质量, 导致部分患者减

作者介绍: 杨帆, Email: userycc@sina.com,

研究方向: 泌尿系统肿瘤的靶向治疗。

通信作者: 王德林, Email: dlwangws@sina.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000306.html>

量或停药,甚至威胁患者生命。本研究分析我科2008年4月至2013年9月应用索拉非尼治疗25例转移性肾癌患者的不良反应,进一步了解索拉非尼治疗晚期RCC患者不良反应的发生、转归,探讨其与患者生存期的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

25名患者均为晚期转移性肾癌,均先行手术治疗。男18例,女7例,平均年龄:58.3岁(17~77岁),大于65岁患者11例,小于65岁患者14例。至少有1处CT可评估病灶,病理诊断透明细胞癌20例,乳头状肾细胞癌3例,未分类肾细胞癌2例;局部复发2例,肺转移8例,肾上腺转移3例,腹膜淋巴结转移3例,骨转移2例,头皮转移1例,全身多发转移6例。

1.2 治疗方法

应用甲磺酸索拉非尼片剂,连续口服用药方案,400 mg 2次/d,于空腹或伴低脂、中脂饮食服用。第1次客观评价在用药1月后,以服药前1月内相关影像学显示可测量的病灶作为治疗标准,以后每3月行相关影像学检查1次。相关部位影像学检查包括:胸部、上腹部CT扫描;全身骨扫描检查等。第1次进展后11名患者加量至600 mg 2次/d;6名患者加量后再次进展,其中3名患者加量至800 mg 2次/d。直至患者肿瘤最终进展或不能耐受其药物毒性。

1.3 随访及观察指标

每月对所有患者进行1次随访。随访疾病进展、生存情况、药物相关不良反应的发生、分级及转归。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为治疗开始到肿瘤进展的时间,总生存期(overall survival, OS)定义为治疗开始到死亡或者失访的时间。根据WHO的实体肿瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行疗效评

表1 不良事件发生率及其在不同剂量的分布

Tab.1 Incidence of adverse events and its distribution in different doses

不良反应	所有患者(n=25)		400 mg 2次/d组(n=14)		600 mg 2次/d组(n=8)		800 mg 2次/d组(n=3)	
	所有等级	等级 3/4	所有等级	等级 3/4	所有等级	等级 3/4	所有等级	等级 3/4
一般情况								
疲乏	11(44%)	0	6(43%)	0	4(50%)	0	1(33%)	0
体质量减轻	3(12%)	0	2(14%)	0	1(12.5%)	0	0	0
血液循环								
高血压	12(48%)	1(4%)	5(36%)	0	5(63%)	1(7%)	2(67%)	0
贫血	9(36%)	0	4(28%)	0	3(37.5%)	0	2(67%)	0
胃肠反应								
腹泻	10(40%)	1(4%)	5(36%)	0	3(38%)	1(7%)	2(67%)	0
恶心	4(16%)	0	1(7%)	0	2(25%)	0	1(33%)	0
厌食	3(12%)	0	1(7%)	0	2(25%)	0	0	0
呕吐	3(12%)	0	2(14%)	0	1(12.5%)	0	0	0
便秘	2(8%)	0	1(7%)	0	1(12.5%)	0	0	0
皮肤								
皮疹	10(40%)	1(4%)	5(35%)	0	3(37.5%)	0	2(67%)	1(33%)
手足综合征	14(56%)	2(8%)	7(50%)	1(7%)	5(63%)	0	2(67%)	1(33%)
脱发	6(24%)	0	3(21%)	0	3(38%)	0	0	0
瘙痒	3(12%)	0	1(7%)	0	1(12.5%)	0	1(33%)	0
疼痛								
腹痛	2(8%)	0	1(7%)	0	1(12.5%)	0	0	0
头痛	2(8%)	0	0	0	2(25%)	0	0	0
关节痛	3(12%)	0	3(21%)	0	0	0	0	0
骨骼痛	1(4%)	0	0	0	1(12.5%)	0	0	0
肿瘤痛	1(4%)	0	0	0	0	0	1(33%)	0
呼吸								
咳嗽	2(8%)	0	1(7%)	0	1(12.5%)	0	0	0
呼吸困难	1(4%)	0	0	0	1(7%)	0	0	0
肾脏								
蛋白尿	4(16%)	0	2(14%)	0	1(12.5%)	0	1(33%)	0

估,分为全部肿瘤病灶消失,至少维持 4 周为完全缓解(complete response,CR)、肿瘤最大径之和缩小 $\geq 30\%$,至少维持 4 周为部分缓解(partial response,PR)、肿瘤最大径之和有减少但未达到 PR 或有增加但未达到 PD 为疾病稳定(stable disease,SD)、肿瘤最大径之和至少增加 20%,或出现新病灶为疾病进展(progressive disease,PD),疾病控制率(disease control rate,DCR)=CR+PR+SD。不良反应参照 WHO 毒性分级标准分为 I~IV 级。随访终止时间为 2013 年 9 月。

1.4 统计学方法

用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行分析处理,计量资料采用中位数 M 表示,计数资料采用构成比表示。生存分析采用单因素方差分析,副作用与中位生存期相关性分析采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效

25 例患者随访 6~59 月,中位随访时间 24 月。12 名患者死亡,CR 1 例 4%,PR 9 例 36%,SD 10 例 40%,PD 5 例 20%,DCR 80%。OS 6~59 月,中位 OS 36 月,PFS 3~28 月,中位 PFS 14 月。

表 2 各种不良反应出现时间及减轻的时间

Tab.2 Occurring time and reducing time of all kinds of adverse reactions

不良反应	不良反应发生时间(周)		不良反应减轻时间(周) ^a		
	平均时间	范围	平均时间	范围	减轻率
疲乏	24	4~52	19	8~40	45%
体质量减轻	7	4~8	6	2~10	100%
高血压	5	1~16	7	2~12	100%
贫血	9	2~24	11	2~16	78%
腹泻	8	2~24	17	4~32	70%
恶心	10	8~12	10	8~12	50%
厌食	17	12~24	10	8~12	67%
呕吐	9	8~12	7	4~10	100%
便秘	28	1~24	12	12	50%
皮疹	5	1~12	21	4~48	70%
手足综合征	5	1~12	29	24~42	71%
脱发	5	4~12	16	2~26	100%
瘙痒	7	24~32	13	7~18	100%
腹痛	26	24~28	12	12	50%
头痛	38	28~48	16	16	50%
关节痛	17	12~24	0	0	0%
骨骼痛	16	16	0	0	0%
肿瘤部位疼痛	8	8	0	0	0%
咳嗽	28	24~32	3	3	50%
呼吸困难	16	16	2	2	100%
蛋白尿	14	12~16	24	12~32	75%

注:a,指仅仅对对症治疗,药物剂量未做调整情况下不良反应减轻

2.2 不良反应

2.2.1 不良反应发生率 25 例口服索拉非尼的患者中,14 名患者口服索拉非尼 400 mg 2 次/d,8 名患者口服索拉非尼 600 mg 2 次/d,3 名患者口服索拉非尼 800 mg 2 次/d。所有患者在治疗过程中均发生不同程度的不良反应,最常见为手足皮肤反应、腹泻、脱发、高血压等,大部分表现为 I、II 级,III 级不良反应 5 例,其中手足综合征 2 例,III 级腹泻、III 级高血压、III 级皮疹各 1 例,无 IV 级不良反应(表 1)。

2.2.2 不良反应发生及转归 本组 25 例患者不良反应出现在 1~8 周,中位不良反应发生时间 3 周(2.0~3.5 周,95%CI),早期出现不良反应包括高血压、皮疹、手足综合征、脱发、体质量减轻、瘙痒等,疲乏、便秘、肢体疼痛、厌食等不良反应较晚出现;对症处理 20 周后(14.1~25.5 周,95%CI),76% 患者(19/25)部分不良反应症状减轻或消失,其余 24% 的患者减量或停药后症状减轻(表 2)。

2.2.3 不良事件与生存期关系 Kaplan-Meier 单因素分析显示,索拉非尼治疗期间发生高血压对患者总生存期及无进展生存期的预测有统计学意义(OS: $P=0.005$; PFS: $P=0.049$) (图 1、图 2)。疲乏、手足综合征、腹泻、皮疹、贫血对患者生存时间的预测无统计学意义(表 3)。

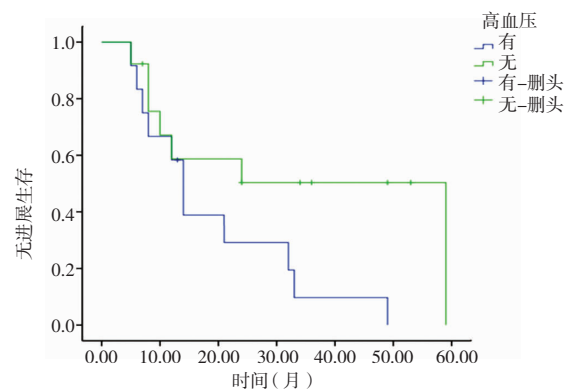


图 1 有无高血压患者 PFS 比较

Fig.1 Comparison of PFS between patients with and without hypertension

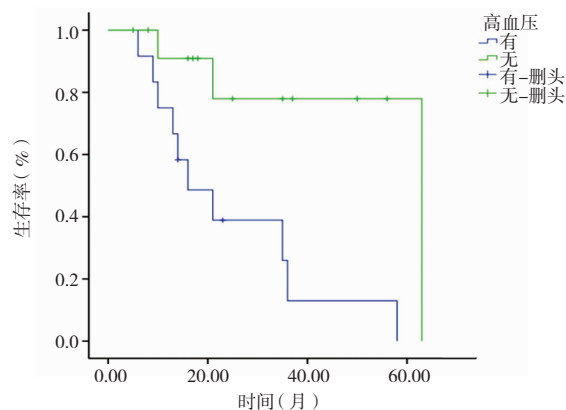


图 2 有无高血压患者 OS 比较

Fig.2 Comparison of OS between patients with and without hypertension

表 3 各系统不良反应对患者 OS 及 PFS 影响
Tab.3 Effects of adverse reactions on OS and PFS

不良事件	中位 OS			中位 PFS		
	中位数	标准误	P 值	中位数	标准误	P 值
贫血			0.537			0.865
有(n=9)	35.00	5.88		33.00	5.11	
无(n=16)	63.00	12.05		24.00	10.83	
高血压			0.005			0.049
有(n=12)	16.00	5.33		14.00	1.51	
无(n=13)	53.00	7.95		35.00	7.54	
疲乏			0.896			0.396
有(n=11)	35.00	10.77		24.00	11.68	
无(n=14)	36.00	14.83		14.00	1.52	
腹泻			0.610			0.627
有(n=10)	33.00	9.43		21.00	5.76	
无(n=15)	32.00	14.62		14.00	9.01	
手足综合征			0.441			0.842
有(n=11)	36.00	16.56		14.00	5.13	
无(n=14)	35.00	21.23		24.00	12.03	
皮疹			0.283			0.185
有(n=10)	26.00	4.59		22.00	4.07	
无(n=15)	41.00	6.44		37.00	6.30	

3 讨 论

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,抑制肿瘤细胞增殖并抑制血管新生,作用于多种与肿瘤细胞增殖及肿瘤血管生成有关的激酶家族成员,包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、血管内皮生长因子受体 2/3、血小板衍生生长因子受体- β 、干细胞生长因子和人 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase-3, FLT3)^[8-11]。2005 年 12 月美国食品药品监督管理局批准索拉非尼作为治疗晚期肾癌的一线药物上市,2006 年 11 月在中国上市。2007 年美国临床肿瘤学会年会上,Escudier 等^[9]报道了索拉非尼治疗晚期肾癌的全球多中心、随机对照研究,指出索拉非尼与安慰剂相比显著延长晚期肾癌患者无进展生存期和总生存期。日本 Akaza 等^[12]报道一项 II 期研究指出,索拉非尼治疗 129 例转移性肾癌取得较好疗效。本组采用索拉非尼治疗晚期肾癌 25 例,CR 1 例 4%、PR 9 例 36%、SD 10 例 40%、PD 5 例 20%。DCR 80%,PFS 时间为 14 月,OS 时间为 36 月。有效延长了患者的生存期。

几乎所有口服索拉非尼患者都会发生不同程度的不良反应,一方面影响了索拉非尼在晚期肾细胞

癌中使用,另一方面这影响患者生活质量,严重时导致停药或者减量。常见不良反应包括手足综合征、腹泻、乏力、脱发、恶心、皮疹和高血压等^[13]。本组研究中不良反应发生率:高血压 48%、腹泻 40%、皮疹 40%、手足综合征 56%、贫血 36%、疲乏 44%、体质量减轻 12%、脱发 24%、皮肤瘙痒 12%、恶心 16%、厌食 12%、呕吐 12%、便秘 8%、头痛 8%、腹痛 8%、关节痛 12%、骨骼痛 4%、肿瘤转移部位疼痛 4%、咳嗽 8%、呼吸困难 4%、蛋白尿 16%,与国外报道大致一致^[5,12]。多为 I 级、II 级,III 级不良反应 5 例,对症处理后其中 4 例不良反应均减轻,1 例对症处理并减量至 200 mg 2 次/d,不良反应减轻,无四级不良反应。随访患者未出现骨髓抑制及甲状腺功能紊乱病例,可能与本组病例数较少有关。未出现严重的肝肾功能损害、凝血功能异常及治疗相关性死亡病例,提示长期口服索拉非尼安全性较好。

Amato 等^[14]在 2007 年进行了一项索拉非尼治疗晚期肾癌剂量递增 II 期临床研究,结果显示索拉非尼治疗晚期 RCC 不良反应发生率及其严重程度与患者口服剂量呈正相关,本组患者发现正相关关系,可能与本组例数有限相关。汪维佳和华育辉^[15]发现不良反应最快在用药 6 h 出现,最慢为 10 月后,中位时间 20 d,本组不良反应发生时间多在口服索拉非尼 1~8 周后出现,中位不良反应发生时间 3 周,血液循环、胃肠道及皮肤不良反应发生率出现时间较早。大部分患者[19 例(76%)]予以对症处理,长期用药不良反应症状逐渐减轻或消失,中位时间 20 周,少数[5 例(20%)]患者反应较轻,1 例患者反应较重,对症处理效果不佳,予以减量至 200 mg 2 次/d 后,不良反应减轻。虽不良反应在用药早期出现,但长期服用索拉非尼大部分不良反应可减轻并被患者接受。

关于不良反应对于靶向药物疗效的预测作用,Kollmannsberger 等^[16]报道疲乏是患者 PFS 和 OS 改善的独立预测因素,Heng 等^[17]认为骨髓抑制对患者生存期有预测作用。高血压作为索拉非尼常见并发症之一,国外 Meta 分析结果显示,索拉非尼可显著增加高血压发生的相对风险^[18]。Bamias 等^[19]研究发现,高血压与舒尼替尼疗效之间无相关性,Ravaud 和 Sire^[20]报道舒尼替尼、索拉非尼和贝伐单抗所致高血压较无高血压患者生存期缩短,Rini 等^[21]报道舒尼替尼所致高血压患者较无高血压患者有较长

的生存期。本组长期随访 25 例病例,12 例患者出现高血压,OS 16 月,FPS 14 月未发生高血压 13 例患者,OS 53 月,FPS 35 月,未发生高血压组患者比发生高血压组患者 OS 及 PFS 明显延长,提示高血压是口服索拉非尼患者生存期缩短的一个重要预测因素。本组疲乏、手足综合征、腹泻、皮疹、贫血与患者生存时间无明显相关性,也许与病例有限相关。

参 考 文 献

- [1] 顾方六,刘玉立.50 年泌尿男生殖系肿瘤发病率和构成情况的变迁[J].中华泌尿外科杂志,2002,23(2):88-90.
- [2] International Agency for Research on Cancer.The Globocan 2012: estimated cancer incidence,mortality and prevalence worldwide in 2012[EB/OL][2014-02-15] <http://globocan.iarc.fr/>.
- [3] Coppin C,Le L,Porzolt F,et al.Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma[J].Cochrane Database Syst Rev,2008,16(2):CD006017.
- [4] Motzer R,Hutson T,Tomczak P,et al.Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma[J].N Engl J Med,2007,356(2):115-124.
- [5] Escudier B,Eisen T,Stadler W,et al.Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J].N Engl J Med,2007,356(2):125-134.
- [6] Escudier B,Pluzanska A,Koralewski P,et al.Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized,double-blind phase III trial[J].Lancet,2007,370(9605):2103-2111.
- [7] Sternberg CN,Davis ID,Mardiak J,et al.Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma:results of a randomized phase III trial[J].J Clin Oncol,2010,28(6):1061-1068.
- [8] Kondo K,Kim WY,Lechpammer M,et al.Inhibition of HIF2 α is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth[J].PLoS Biol,2003,1(3):E83.
- [9] Motzer RJ,Michaelson MD,Redman BG,et al.Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor in patients with metastatic renal cell carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(1):16-24.
- [10] Rini BI.Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma[J].Cancer,2009,115(10S):2306-2312.
- [11] Ratin MJ,Eisen T,Stadler WM,et al.Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(16):2505-2512.
- [12] Akaza H,Taukamoto T,Mural M,et al.Phase II study to investigate the efficacy,safety,and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma[J].Jpn J Clin Oncol,2007,37(10):755-762.
- [13] Bajetta E,Procopio G,Verzoni E,et al. Renal cell cancer and sorafenib:skin toxicity and treatment outcome[J].Tumori,2007,93(2):201-203.
- [14] Amato RJ,Harris P,Dalton M,et al. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer[J].Clin Genitourin Cancer,2012,10(3):153-158.
- [15] 汪维佳,华育辉.索拉非尼致不良反应文献分析[J].中国现代应用药学,2013(2):204-207.
- [16] Kollmannsberger C,Bjarnason G,Burnett P,et al.Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma:recommendations for management of noncardiovascular toxicities[J].Oncologist,2011,16(5):543-553.
- [17] Heng DY,Mackenzie MJ,Vaishampayan UN,et al.Primary anti-vascular endothelial growth factor(VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma:clinical characteristics,risk factors,and subsequent therapy[J].Ann Oncol,2012,23(6):1549-1555.
- [18] Wu SH,Chen JJ,Kudelka A,et al.Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Oncol,2008,9(2):117-123.
- [19] Bamias A,Manios E,Karadimou A,et al.The use of 24-h ambulatory blood pressure Monitoring(ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer[J].Eur J Cancer,2011,47(11):1660-1668.
- [20] Ravaud A,Sire M.Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib,sorafenib and bevacizumab in first-and second-line treatment of metastatic renal cell cancer[J].Ann Oncol,2009,20(5):966-967.
- [21] Rini BI,Cohen DP,Lu DR,et al.Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib[J].Nat Cancer Inset,2011,103(9):763-773.

(责任编辑:唐宗顺)