

DOI:10.3781 / j. issn. 1000-7431. 2009. 12. 019

Short Report · 短篇报道

索拉非尼与舒尼替尼序贯治疗晚期肾癌 1 例

胡长路

(安徽省立医院肿瘤内科,合肥 230001)

[关键词] 肾肿瘤;索拉非尼;舒尼替尼

[中图分类号] R737.11 [文献标志码] B [文章编号] 1000-7431(2009)12-1184-02

肾癌发病率约占成人癌症的 3%。鉴于目前检查手段的进步和提高,近年来肾癌的发病率有所上升。肾细胞癌治疗以手术治疗为主。由于学界普遍认为肾癌细胞存在多药耐药基因-1 及其产物 P-糖蛋白的过度表达,因此肾癌细胞对化疗药物几乎普遍抗拒,疗效甚微。作者曾采用索拉非尼与舒尼替尼序贯治疗 1 例对免疫治疗和化学治疗抗拒的晚期肾癌患者,现将结果报道如下。

1 病例报道

一名 52 岁的男性患者于 2006 年 7 月 26 日因左肾肿瘤接受左肾肿瘤切除术。术后病理为左肾透明细胞癌,无淋巴结转移。术后一直给予干扰素 + 白细胞介素 2 治疗。2007 年 8 月 28 日因发现左侧胸背部手术切口处肿块及超声检查提示左肾窝处多发肿块而诊断为肿瘤复发,再次接受手术治疗。术后给予局部放疗,并持续给予化疗联合免疫治疗(干扰素 + 白细胞介素 2 + 5-氟尿嘧啶),但病情依然进展,发生肝和肺的多发转移。2008 年 1 和 2 月分别接受肝动脉介入治疗(多柔比星 + 顺铂 + 碘油),但肝内病灶控制不佳。2008 年 3 月 6 日起连续口服索拉非尼(400 mg/次,2 次/d)。2008 年 4 月患者出现胸闷、呼吸困难、纳差和贫血等症状,影像学检查提示大量胸腔积液,遂给予细管胸腔闭式引流(胸腔积液为血性,于胸腔内注入短小棒状杆菌和白细胞介素 2)后胸腔积液得到控制。2008 年 4 月 24 日起给予长春瑞滨联合恩度治疗。2008 年 5 月 1 日患者出现腹胀,经 B 超检查提示大量腹腔积液及门静脉癌栓可能。给予患者抗凝治疗 1 周无效。2008 年 5 月 9 日起给予健择 + 希罗达 + 恩度治疗后,影像学显示患者左侧胸背部肿瘤增大至 7 cm × 7 cm,并有大量腹腔积液,肝功能持续恶化,遂给予白蛋白和输血治疗。鉴于患者治疗效果欠佳,于 2008 年 5 月 26 日停用索拉非尼(索拉非尼用药期间未见皮疹、腹泻和高血压等不良反应),而改为舒尼替尼连续口服治疗(25 mg/次,2 次/d)。口服舒尼替尼后第 5 天,患者左侧胸背部肿瘤缩小至 3 cm × 3 cm,腹腔积液未有增多,而腹胀好转,食欲增加,睡眠改善,活动能力得到明显改善。2008 年 6 月 23 日第 1 个疗程舒尼替尼治疗结束后复查肝脏 CT 显示肝内多发肿瘤转移灶明显缩小,数量也有减少,且肝功能明显好转。舒尼替尼治疗期间,患者出现双足和双手的片状红斑、双眼眶周

围水肿以及球结膜水肿。2008 年 7 月 7 日起给予第 2 个疗程舒尼替尼治疗,第 7 天时迅速出现手足综合征并持续加重,继之出现双足水肿,至 3 周治疗结束时患者双足仍水肿并有水泡伴疼痛;治疗第 8 天时出现双眼眶周围水肿和球结膜水肿;治疗后第 10 天出现头面部水肿;治疗第 3 周时,患者腹胀明显,B 超提示大量腹腔积液。2008 年 7 月 29 日,患者因乏力、皮肤苍黄、头面及四肢黏液性水肿而停用舒尼替尼治疗。2008 年 8 月 5 日复查肝脏 CT 显示肿瘤未有进展。经检查诊断为甲状腺功能减低而给予甲状腺素片口服治疗,2 周后患者的腹腔积液以及头面部和双足水肿均未见明显好转。2008 年 8 月 20 日复查血清 T₃ 水平为 0.38 nmol/L、T₄ 为 30.34 nmol/L、促甲状腺激素为 48.316 mIU/L,于 2008 年 8 月 27 日死亡。

2 讨论

近年来,肾癌的靶向药物治疗取得了突破性的进展。2005 年 12 月和 2006 年 1 月美国食品药品监督管理局分别批准索拉非尼和舒尼替尼治疗晚期肾癌。

索拉非尼和舒尼替尼均为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,具有双重抗肿瘤效应。一方面,可以通过抑制肿瘤细胞的信号转导通路而直接抑制肿瘤生长;另一方面,可以通过抑制血管内皮生长因子受体和血小板源性生长因子受体而阻断肿瘤新生血管的形成,从而间接抑制肿瘤细胞的生长。

舒尼替尼作为一线药物治疗晚期肾癌的多中心 III 期随机对照临床试验^[1]的中期结果显示,舒尼替尼较干扰素能够显著提高晚期肾癌的客观缓解率和中位无进展生存时间,其客观有效率分别为 39% 和 8%,无进展生存时间分别为 11 和 5 个月,并且舒尼替尼可显著改善患者的生活质量。在美国和欧洲开展的索拉非尼治疗晚期肾癌的 III 期随机对照临床试验^[2]将 903 例接受过 1 次系统治疗(生物免疫治疗或化疗)失败的晚期肾癌患者随机分为索拉非尼组和安慰剂组,中期结果显示 2 组的客观有效率分别为 10% 和 2%,肿瘤稳定率分别为 74% 和 53%;索拉非尼组的无进展生存时间较安慰剂组延长 1 倍(分别为 5.8 和 2.8 个月,风险比为 0.51)。

本文病例在接受酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗前,虽进行过多次化疗和免疫治疗,肿瘤仍呈进行性进展。该名患者首先接受索拉非尼单药口服治疗,经过 64 d 的治疗仍不能控制肿瘤生长,于是采用与化疗(健择 + 希罗达 + 恩度)的联

Correspondence to: HU Chang-lu(胡长路)

E-mail: huchanglu@csc.org.cn

合治疗,但肿瘤生长依然未能得到控制,遂改用舒尼替尼治疗。该名患者在免疫治疗、化疗和索拉非尼治疗无效的情况下,改用口服舒尼替尼治疗 5 d 即取得了明显的临床疗效,但不良反应也相继出现,包括皮疹、手足综合征、贫血、血小板和白细胞数减少、乏力、皮肤苍黄以及头面和四肢黏液性水肿等甲状腺功能减低的症状。虽然该名患者在口服舒尼替尼之初确实取得了非常好的临床缓解,但由于对不良反应的检测及处理经验不足,未能很好地控制不良反应,因此最终被迫停药。由此提示,靶向药物的疗效相对于传统的免疫治疗和化疗取得了明显的突破,尤其是舒尼替尼,在治疗免疫治疗、化疗及其他靶向药物治疗失败的患者时,仍能取得非常明显的疗效。然而,对于靶向药物所致的不同于传统治疗药物的不良反应,应引起格外的重视。例如本文中病例出现的甲状腺功能减低,可能是治疗获得反应的生物学标志。在关于索坦的治疗研究中,甲状腺功能异常与治疗结果呈正相关,因此有必要密切监测患者的甲状腺功能状况。在每一个疗程结束后常规检测血清促甲状腺激素水平,如果出现促

甲状腺激素水平降低,可对治疗药物予以减量,一般无需中断治疗;只有出现Ⅲ级不良反应时才要停药,并补充左旋甲状腺素治疗(建议住院治疗);同时,在治疗过程中如果出现诸如水肿之类的疑似甲状腺功能减低症状时,应立即检测促甲状腺激素水平,以便及时而正确地处理相关不良反应,避免治疗中断而使患者受益减少。

[参考文献]

- [1] EISEN T, BUKOWSKI R M, STAEHLER M, *et al.* Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):4524.
- [2] MOTZER R J, HUSTON T E, TOMCZAK P, *et al.* Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24(2s): Abstract LBA3.

[收稿日期] 2009-05-25

[修回日期] 2009-06-17

[本文编辑] 黄文华

读者·作者·编者

《肿瘤》杂志审稿专家致谢名单

下列专家在 2009 年度为本刊审稿付出了辛勤劳动,为提高期刊的学术质量作出了贡献,特此致谢(排名不分先后)。

刘定干	屠红	吴向华	何少琴	简红	沈铭昌
鹿欣	许小平	胡超苏	金忱	朱运松	王理伟
闫明霞	何祥火	李琦	李锦军	陈秀华	印季良
罗清泉	李宗海	许凯黎	单保恩	张国楨	欧阳仁荣
楼丽广	储以微	陆劲松	张贺龙	任正刚	王慧敏
欧周罗	徐望红	张积仁	汤洁	王杰军	陈长勋
姚明	陈峥嵘	万大方	王鲁	董强刚	姚阳
陈佳艺	王中和	王宇	傅深	陈颢	曹军宁
吴晴	项永兵	陆舜	程文俊	段友容	姚旭东
徐飏	章蕴毅	师英强	丰敏	俞顺章	杨金坤
周彩存	覃文新	冯炎	周光兴	杨文涛	陈勤奋
谭岩	顾琪	季红斌	杨义芳	高玉堂	王凤英
张凤春	刘建文	应大明	赵快乐	程颖	张伟滨
贺晓东	郝茵华	陈绍亮	傅小龙	张英起	刘鲁明
胡小龙	周庆辉	高春芳	郑起	朱景德	吴小华