

论 著

立体定向放射治疗配合靶向药物索拉非尼治疗复发及转移性肾细胞癌的疗效分析

康静波, 聂青, 张丽萍, 张军, 李启亮, 朱奇

【摘要】 目的 探讨 γ -体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy with γ -knife, γ -SBRT)配合靶向药物索拉非尼(sorafenib)治疗复发及转移性肾癌的效果。方法 2007-05至2009-05收治的肾癌术后复发及转移患者45例中,26例单纯行 γ -SBRT,19例行 γ -SBRT配合Sorafenib治疗,比较两组的有效率、局部控制率、生存率及生存质量改善情况。结果 治疗后3个月总有效率为80.0%(36/45)。单纯 γ -SBRT组的1年、2年局部控制率分别为42.3%(11/26)、19.2%(5/26);中位生存12个月;1年、2年生存率分别为46.2%、19.2%。 γ -SBRT+Sorafenib组的1年、2年局部控制率分别为47.3%(18/19)、21.1%(4/19),中位生存18个月;1年、2年生存率分别为57.9%、26.3%。结论 采用 γ -体部立体定向放疗结合靶向药物索拉非尼对复发及转移性肾癌进行治疗效果较好,不良反应轻微,多数患者能耐受治疗。

【关键词】 肾细胞癌;体部立体定向放射治疗;靶向治疗;索拉非尼

【中国图书分类号】 R730.55;R730.53

Efficacy of stereotactic body radiation therapy with γ -knife combined with targeted drug sorafenib in treatment of recurrent and metastatic renal cell carcinoma

KANG Jingbo, NIE Qing, ZHANG Liping, ZHANG Jun, LI Qiliang, and ZHU Qi. Department of Radiation Oncology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

【Abstract】 Objective To study the efficacy of stereotactic radiation therapy with gamma-knife (γ -SBRT) combined with targeted drug sorafenib in treatment of recurrent and metastatic renal cell carcinoma. **Methods** From May 2007 to May 2009, 45 patients with recurrent and metastatic renal cell carcinoma patients were admitted. 26 of them were treated with γ -SBRT alone and 19 cases treated with γ -SBRT with Sorafenib treatment. **Results** The total effective rate after three-month treatment was 80.0% (36/45). The local control rate at 1, 2 years was 42.3% (11/26), 19.2% (5/26), median survival 12 months, and the cumulative survival rate at 1, 2 years was 46.2%, 19.2%, respectively in γ -SBRT group. The local control rate at 1, 2 years was 47.3% (18/19) and 21.1% (4/19), median survival 18 months, and the cumulative survival rate at 1, 2 years was 57.9% and 26.3%, respectively in γ -SBRT + sorafenib group. **Conclusions** The combination of stereotactic gamma-body radiation therapy with targeted drug sorafenib for treatment of recurrent and metastatic renal cell carcinoma is an effective treatment. Adverse reactions are mild, and most patients can tolerate the treatment.

【Key words】 renal cell carcinoma; stereotactic body radiation therapy; targeted therapy; sorafenib

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统肿瘤中常见的恶性实体性肿瘤,70%~80%的患者首先表现为局部病变。虽然局部病变能够通过外科手术切除达到治愈,但5年内仍有20%~30%的患者出现局部复发或远处转移^[1]。肾细胞癌术后

复发及转移预后较差,患者1年生存率不到50%,5年生存率不足10%,中位生存时间仅12~15个月,且对多种化疗药物反应率极低^[2]。国内进行了多项临床研究,观察到索拉非尼(sorafenib)在国内肾癌患者中具有较好的治疗效果^[3,4]。笔者分析了海军总医院2007-05至2009-5期间45例肾细胞癌患者的治疗方案,探讨复发及转移性肾细胞癌的有效治疗方法。

基金项目:全军科技攻关项目(06G034),国家卫生部专题项目(W2009BX042)

作者简介:康静波,男,1963年出生。硕士,主任医师。主要从事肿瘤放化综合治疗及伽玛刀治疗。

作者单位:100048 北京,海军总医院放疗科

1 对象与方法

1.1 对象 45例中,男26例,女19例,年龄22~88岁,中位年龄55岁。均经病理证实为肾透明细胞癌。随机分为两组,单纯行 γ -SBRT组26例, γ -SBRT组配合Sorafenib治疗组19例,两组患者具有可比性(表1)。

表1 45例肾癌术后复发及转移患者一般资料

项目	单纯 γ -SBRT组 (n=26)	γ -SBRT+ Sorafenib组 (n=19)	χ^2	P
性别			0.537	0.468
男	15	11		
女	11	8		
年龄			0.087	0.770
范围	22~88	31~79		
中位值	52	58		
病灶最大径(cm)			0.177	0.676
<5	13	9		
$\geq 5 \sim < 10$	8	7		
≥ 10	5	3		
病灶个数			0.055	0.815
单病灶	12	8		
双病灶	10	7		
3个病灶及以上	4	4		
转移部位			0.579	0.451
肾窝	8	5		
肺	6	6		
肝	5	4		
腹膜后	3	2		
骨	4	2		
临床表现			2.339	0.144
腹部不适伴疼痛	7	6		
骨疼痛	4	2		

1.2 γ -SBRT治疗方法 均给予 γ -SBRT治疗。采用设备为OUR-QGD型立体定向体部 γ 射线立体定向放射治疗系统。患者仰卧或俯卧于三维立体定位床中,定位床内置负压袋,抽真空固定躯体,CT 3~5 mm层距扫描病灶区域,记录N型尺值、重复定位尺值及患者体表标记点的X、Y、Z坐标参数并仔细核准,之后将获得的图像资料和相关数据输入治疗计划系统进行三维重建,勾画肿瘤靶区及计划靶区;用50%~70%等剂量线包绕计划靶区;剂量3.5~5.0 Gy/次,治疗10~12次,处方总放射剂量给予35.0~50.0 Gy;每日或隔日治疗。

1.3 Sorafenib治疗方法 19例患者于 γ -SBRT

治疗前1周开始服用Sorafenib, 400 mg/次, 1/12 h, 进食1 h前或进食2 h后服药;连续不间断服药至少2个月。如出现III/IV级限制性不良反应,酌情剂量减半或停药。

1.4 观察指标 γ -SBRT治疗后3个月进行疗效判定,指标为:(1)病灶完全缓解(CR)为肿瘤完全消退至少4周以上,无新的病灶出现;部分缓解(PR)为肿瘤消退 $\geq 50\%$,至少维持4周且无新的病灶出现;无变化(NC)为肿瘤消退 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;病变进展(PD)为肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或出现新的病灶。以CR或PR为有效。(2)局部控制率及生存率。(3) γ -SBRT及索拉非尼不良反应。药物不良反应的判断参照美国国家癌症研究所通用不良反应评定标准第3版(NCI-CTCAE version 3)^[5]。

1.5 统计学处理 治疗的影像学有效率的比较采用四格表资料 χ^2 检验,生存率的计算采用Kaplan Meier法,并以Log Rank (Mantel-Cox)法对两组生存率进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访自 γ -SBRT治疗结束开始,随访时间4~41个月,随访率92.5%,失访3例,其中单纯 γ -SBRT组2例, γ -SBRT+Sorafenib 1例,均按死亡人数计算。

2.1 影像学有效率 γ -SBRT治疗结束后3个月复查,影像学结果显示总的有效率为80.0%(36/45)。 γ -SBRT+Sorafenib组的有效率为84.2%,高于单纯 γ -SBRT组(76.9%)($P < 0.05$,表2)。

表2 单纯 γ -SBRT组和 γ -SBRT+Sorafenib组治疗结束后3个月影像学复查结果

分组	例数	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
单纯 γ -SBRT组	26	7	13	4	2	76.9
γ -SBRT+Sorafenib组	19	5	11	2	1	84.2 ^①
合计	45	12	24	6	3	80.0

注:与单纯 γ -SBRT组比较,① $P < 0.01$

2.2 局部控制率及生存率 本组患者1、2年总的生存率分别为51.1%、22.2%;中位生存13个月。单纯 γ -SBRT组的1年、2年局部控制率分别为42.3%(11/26)、19.2%(5/26),中位生存12个月,1年、2年生存率分别为46.2%、19.2%。 γ -SBRT+Sorafenib组的1年、2年局部控制率分别为47.3%(18/19)、21.1%(4/19),中位生存18个月;1年、2年生存率分别为57.9%、26.3%,两组差异

有统计学意义($P < 0.05$)。生存曲线见图1。

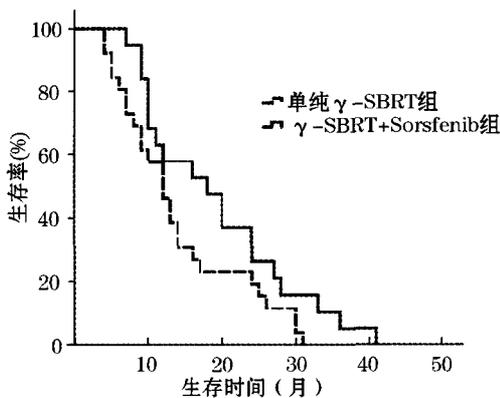


图1 两组患者生存曲线

2.3 生存质量改善情况 γ-SBRT 治疗后3个月内,单纯γ-knife组腹部不适伴疼痛的改善率85.7% (6/7),骨疼痛的改善率100% (4/4); γ-SBRT + Sorafenib组腹部不适伴疼痛的改善率83.3% (5/6),骨疼痛的改善率100% (2/2);两组比较差别无统计学意义。

2.4 不良反应 治疗期间患者出现不同程度的乏力、食欲不振、恶心等症状,给予对症治疗;I+II级急性骨髓抑制发生率γ-SBRT组为23.1% (6/26),γ-SBRT + Sorafenib组为26.3% (5/19),两组比较,无统计学差异,给予对症治疗后恢复正常。γ-SBRT + Sorafenib组出现手足综合征10例(52.6%)、高血压5例(26.3%)、肝功能损害2例(10.5%),所发现的不良反应中3级不良反应发生率10.5% (2/19),出现在连续用Sorafenib 3个月时,给予停药并对症治疗;其余均为1或2级不良反应,用药2~4周时开始出现,酌情剂量减半,并采取相应治疗措施。

3 讨论

肾癌术后复发及转移的治疗非常困难。多项III期临床研究证实,采用Sorafenib治疗转移性肾癌有效率为11%,临床获益率高达84%左右,与对照组相比,可显著延长中位无进展生存(progress free survival, PFS) (5.5个月 > 2.8个月)和总生存(overall survival, OS) (17.8个月 > 14.3个月)^[6,7]。虽然多项临床实验均显示Sorafenib对晚期肾癌具有一定的疗效,但其缓解情况多为PR,大多数患者在用药6个月后因耐药或不良反应停药而出现病情进展,所以单用Sorafenib的益处非常有限。立体定向体部放射治疗的优势在于提高肿瘤靶区的放射剂

量,降低靶区周围正常组织所受照射剂量,更好地提高局部治疗效果且保护正常组织^[8]。关于体部立体定向放疗联合Sorafenib治疗复发及转移肾癌,国内外报道极少。笔者将二者结合治疗复发及转移肾癌,显示其有效率、中位生存、局部控制率、生存期均优于单独立体定向放射治疗;γ-SBRT + Sorafenib组的中位生存达18个月,生存率较高。

体部立体定向放射治疗(SBRT)分为X射线体部立体定向放射治疗(X-SBRT)和γ-SBRT。γ-SBRT采用多源空间聚焦方式,使剂量高度集中,能大大提高肿瘤靶区的放射剂量,降低靶区周围正常组织的照射剂量,可对全身各部位肿瘤实施立体定向放射治疗。Teh^[9]等采用图像引导的体部立体定向放射治疗晚期转移性肾癌14例,1~2周内给予放射剂量(24~40) Gy/(3~6)次;中位随访6个月,症状缓解率达93%,控制率87%;认为图像引导的体部立体定向治疗是缓解症状、提高控制率的较好的方式,且不良反应小。但该治疗仅为较好的局部治疗方式,肿瘤全身转移的特性要求局部治疗与全身治疗相结合,才能取得更好的疗效。

Sorafenib为口服的多激酶抑制剂,不仅是VEGFR-2、FLT-3、PDGFR、FGFR-1酪氨酸激酶抑制剂,还可抑制野生型的B-raf;具有双重的抗肿瘤作用:既可通过阻断由RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路抑制肿瘤细胞的增殖,又可通过作用于VEGFR抑制新生血管的形成和切断肿瘤细胞的营养供应而达到遏制肿瘤的目的^[10]。γ-SBRT与Sorafenib结合,可相互协同,既达到控制局部病灶的作用,又达到治疗全身转移的效果。

对于临床症状的缓解,单纯γ-SBRT组和γ-SBRT + Sorafenib组没有明显的区别,说明立体定向放射治疗对生存质量的改善有较好作用,Sorafenib对生存质量的改善作用还需进一步研究。

关于治疗的不良反应,本研究显示,单纯γ-SBRT组及γ-SBRT + Sorafenib组的骨髓抑制情况基本相同,说明Sorafenib对骨髓抑制的影响不大;γ-SBRT + Sorafenib组出现的不良反应较多,主要为Sorafenib的不良反应,包括手足综合征、高血压、肝功能损害等;多数为1、2级轻度反应,对症治疗后均能完成治疗过程;对于重度的不良反应要停药,并积极治疗。文献[11,12]证实了Sorafenib的安全性及有效性,和笔者的结果基本一致。

总之,γ-SBRT与Sorafenib联合应用对肾细胞

(下转471页)

- (10): 1279 - 1285.
- [7] Murphy D J, Macleod M, Bahl R, *et al.* A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study[J]. BJOG, 2008, 115(13): 1695 - 1703.
- [8] 朱 兰, 王 巍. 产科会阴撕裂新分类及国际最新缝合修补术[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(4): 311 - 313.
- [9] Hartmann K, Kiswanathan M, Palmieri R, *et al.* Outcomes of routine episiotomy: a systematic review[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2141 - 2148.
- [10] Bansal R K, Tan W M, Ecker J L, *et al.* Is there a benefit to episiotomy delivery? A natural experiment at spontaneous vaginal[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175: 897 - 901.
- [11] Eugene Declercq, Deborah K, Cunningham, *et al.* Mothers' reports of postpartum pain associated with vaginal and cesarean deliveries: results of a national survey[J]. BIRTH, 2008, 35(1): 16 - 24.
- [12] 舒桂枝, 郭瑞莲. 人文关怀与降低会阴侧切率体会[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(17): 4101.
- [13] 林秀芝, 王慧玲, 张海燕. 沧州市助产技术人员的现状及知识能力需求调查[J]. 护理管理杂志, 2010, 10(11): 803 - 804.
- [14] Sari Raisanen, Katri Vehviläinen - Julkunen, Seppo Heinonen. Need for and consequences of episiotomy in vaginal birth: a critical approach[J]. Midwifery, 2010, 26: 348 - 356.
- [15] Steven M, Nicole M Gatto. D A Miller I. Decreased rate of obstetrical anal sphincter laceration is associated with change in obstetric practice[J]. Int Urogynecol J, 2007, 18: 1399 - 1404.
- (2011 - 10 - 10 收稿 2012 - 02 - 20 修回)
(责任编辑 梁秋野)

(上接 467 页)

癌治疗后复发及转移患者有较好的治疗效果, 且不良反应轻, 经对症治疗后能完成整个治疗疗程。

【参考文献】

- [1] TONG T Q, ROHDE D, PETER S. Progress in the management of advanced renal cell carcinoma (RCC) [J]. Aktuelle Urol, 2010, 41(1): 57 - 60.
- [2] Brookman - Amissah S, Kendel F, Spivak I, *et al.* Impact of clinical variables on predicting disease - free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma[J]. BJU Int. 2009, 103(10): 1375 - 1380.
- [3] 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期临床研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(1): 15 - 17.
- [4] 赵 欣, 寿建忠, 周爱萍, 等. 索拉非尼治疗晚期肾癌临床观察[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(1): 8 - 11.
- [5] A kaza H, T sukamoto 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 [J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(10): 755 - 762.
- [6] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Sorafenib in advanced clear - cell renal - cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 125 - 134.
- [7] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3312 - 3318.
- [8] 康静波, 聂 青, 张丽萍, 等. 伽玛刀序贯 TACE 治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(7): 617 - 621.
- [9] Teh B, Bloch C, Galli - Guevara M, *et al.* The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image - guided stereotactic body radiation therapy (SBRT)[J]. Biomed Imaging Interv J, 2007, 3(1): e6.
- [10] 宋德刚. 转移性肾细胞癌分子靶向治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(10): 594 - 597.
- [11] Beck J, Procopio G, Bajetta E, *et al.* Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU - ARCCS) expanded - access study: a large open - label study in diverse community settings[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1812 - 1823.
- [12] Bukowski R M, Stadler W M, McDermott D F, *et al.* Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program[J]. Oncology, 2010, 78(5 - 6): 340 - 347.
- (2012 - 03 - 05 收稿 2012 - 03 - 20 修回)
(责任编辑 梁秋野)