

· 论 著 ·

## 多吉美治疗 6 例晚期转移性肾癌的初步疗效观察

王德林, 吴小候<sup>△</sup>, 蒲 军, 何云峰, 唐 伟, 陈在贤, 李 曾

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

**摘要:**目的 初步评价多吉美(sorafenib)治疗晚期转移性肾癌的疗效和安全性。方法 对 2008 年 2 月至 2009 年 5 月本院 6 例晚期转移性肾癌患者连续口服多吉美 400mg, 2 次/天, 并观察其疗效。结果 4 例患者肿瘤转移灶体积均明显缩小(PR), 1 例肺转移灶完全消失(CR), 1 例肋骨转移灶缩小 3 个月开始稍增大, 但未大于或等于 20% 或出现新病灶(SD)。结论 多吉美能有效地抑制转移性肾癌生长, 显著延缓其进展, 延长晚期转移性肾癌患者生存时间。

**关键词:**肾癌; 多吉美; 靶向治疗**中图分类号:**R737.11; R730.54**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2009)17-2150-02

## Initial therapeutic effect of sorafenib for metastatic renal cell carcinoma: report of 6 cases

WANG De-lin, WU Xiao-hou<sup>△</sup>, PU Jun, et al.

(Department of Urology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the initial therapeutic effect of sorafenib for metastatic renal cell carcinoma. **Methods** The patient with metastatic renal cell carcinoma was taken sorafenib, at the dosage of 400 mg, two times per day. **Results** The metastatic tumor volume of 4 cases with advanced renal cell carcinoma significantly decreased (PR), and 1 disappeared completely (CR), 1 progressed moderately after 3 months (SD). **Conclusion** Sorafenib can suppress tumor growth efficiently in metastatic renal cell carcinoma, postpone its progression, and show the major benefit for these patient's survival.

**Key words:** renal cell carcinoma; sorafenib; targeted therapy

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占有肿瘤的 3%, 每年近 10 万患者死于 RCC, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。早期 RCC 预后良好, 但晚期转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)对化学治疗和放射治疗不敏感, 大剂量白介素-2(interleukin-2, IL-2)和干扰素(Interferon, IFN)免疫治疗成为 MRCC 的主要手段, 但疗效有限。近年来, 随着多种分子靶向治疗药物的问世, MRCC 的治疗进入一个新时代。

多吉美即甲苯磺酸索拉非尼片(sorafenib), 是拜耳公司与 ONYX 公司联合研制的一种小分子、多激酶靶点生物药, 具有抑制肿瘤细胞增殖和血管生长的作用, 临床研究已证实多吉美具有广泛抗肿瘤(包括肝癌、黑色素瘤和肺癌等)作用<sup>[1-3]</sup>。美国 FDA 于 2005 年批准多吉美用于治疗 MRCC, 这是近 10 年批准治疗 MRCC 的第一个新药, 极大地提高了 MRCC 的治疗水平。该药于 2006 年 11 月 30 日进入中国, 本院自 2008 年 2 月以来, 应用多吉美治疗 6 例 MRCC, 疗效肯定, 报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 6 例 MRCC 患者全为男性, 年龄 64~77 岁, 平均 70.3 岁。所有患者均伴有不同部位和不同程度的肿瘤转移灶(1 例原发灶局部复发并肺多发转移, 4 例单纯肺多发转移, 1 例左肋骨转移), 均已行原发病灶切除术, 术后病理检查证实为 RCC。

**1.2 方法** 所有 MRCC 患者连续口服多吉美 400mg, 2 次/天, 于空腹或伴低脂、中脂饮食服用, 服药期间密切观察, 定期随访并行影像学检查。疗效评价根据实体瘤的疗效评价标准

(RECIST): CR 所有目标病灶消失; PR 基线病灶长径总和缩小 30%; PD 基线病灶长径总和增加大于或等于 20% 或出现新病灶; SD 基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

## 2 结 果

6 例患者在服用多吉美治疗 4 至 16 个月后, 根据 RECIST 判断: 4 例转移病灶明显缩小 30% 为 PR; 1 例肺转移灶治疗 2 个月后完全消失, 维持 16 个月未见复发及新病灶为 CR; 1 例左肋骨转移灶治疗后缩小维持 3 个月, 治疗 5 个月后转移灶稍增大, 但未大于或等于 20% 或出现新病灶为 SD。所有患者依从性良好, 总有效率为 100% 均无疾病进展生存。服药期间出现最多不良反应为手足皮疹 50% (3/6), 其次为疲劳、乏力 33.3% (2/6) 和胃肠道反应 16.7% (1/6)。

其中 3 例具体治疗情况及影像学变化表现如下: 病例 1, 64 岁, 2007 年 10 月发现左肾 RCC 伴双肺多发转移灶, 于 2007 年 11 月行左肾切除术, 术后病检为 RCC。2008 年 2 月开始连续口服多吉美 400mg, 2 次/天, 2 个月后肺部转移灶消失, 16 个月后, 未见新病灶, 疗效 CR(图 1)。病例 2, 77 岁, 2008 年 1 月发现右肾肿瘤 3cm, 伴右肺多发转移灶, 2008 年 2 月行右肾切除术, 术后病检 RCC。2008 年 2 月开始多吉美 400mg, 2 次/天, 治疗 3 个月后肺部转移灶明显缩小, 4 个月后病灶稳定, 未见新病灶, 疗效 PR(图 2)。病例 3, 65 岁, 腰痛 3 个月, CT 和 MRI 示左肋骨部位肿瘤。2008 年 11 月行骨活检证实肋骨转移性 RCC, CT 示左肾下极肿瘤, 直径约 3cm。2008 年 12 月行后腹腔左肾癌根治术。术后病检 RCC, 术后诊断左肾 RCC 伴

<sup>△</sup> 通讯作者, 电话: 023-89011122; E-mail: hyf028@163.com。

肋骨转移(图3)。2009 年 1 月开始连续口服多吉美 400mg,2 次/天,1 个月后肋骨转移灶明显缩小,周围软组织影缩小,治疗 3 个月后肋骨转移灶稳定,治疗 5 个月后肋骨转移灶稍增大但未大于或等于 20%或出现新病灶,疗效 SD(图 4)。



A: 治疗前;B: 治疗 2 个月;C: 治疗 16 个月。

图 1 MRCC 患者肺部转移灶治疗前后变化(病例 1)



A: 治疗前;B: 治疗 2 个月;C: 治疗 16 个月

图 2 MRCC 患者肺部转移灶治疗前后变化(病例 2)



A: 左肾原发癌(CT);B: 左肋骨转移灶(MRI);C: 左肋骨转移灶(CT)

图 3 左肾原发癌及左肋骨转移灶的 MRI 或 CT 像(病例 3)



A: 治疗前;B: 治疗 3 个月;C: 治疗 5 个月

图 4 MRCC 患者肺部转移灶治疗前后变化(病例 3)

### 3 讨 论

肾癌细胞生存、生长和转移都依赖于肿瘤细胞增殖和血管生成,Ras/Raf/ MEK/ERK/MAPK 信号通路是调控肿瘤细胞增殖和血管生成的一个重要途径<sup>[4]</sup>。Raf 是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶,为 Ras 下游靶酶,激活后产生一系列连锁反应,激活转录和转译程序,导致细胞增殖,Raf 激酶为治疗肿瘤的潜在靶点。多吉美为酪氨酸激酶抑制剂、血管生成抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂等多靶点激酶抑制剂,具有抑制肿瘤增殖和血管生成双重抗肿瘤作用。一方面它通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路,直接抑制肿瘤生长;另一方面通过抑制血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体(包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2),血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3),血小板衍生生长因子受体-β(PDGRF-β)、FLT-3

和 KIT 等)的活性,抑制肿瘤血管形成、切断肿瘤细胞的营养供应,间接抑制肿瘤细胞生长和转移<sup>[5]</sup>。

目前 MRCC 的主要治疗药物为 IFN,但毒副作用大,患者生存率改善极小,IL-2 只对大约 1%患者有效。因此多吉美直接适用 MRCC 的治疗,更适合于 IFN-α 和 IL-2 治疗失败或不适合此种疗法的 MRCC 患者。Ratain 等<sup>[6]</sup>评价 5 个中心参加的安慰剂、对照、随机终止(RI)的多吉美治疗 202 例 MRCC 患者 II 期临床试验,发现多吉美组中位无疾病进展生存时间(24 周)明显长于安慰剂组(6 周),认为多吉美能够显著降低 MRCC 患者的肿瘤负荷,稳定 MRCC 患者病情。Ryan 等<sup>[7]</sup>报告多吉美(400mg,2 次/天)联合 IFN-α(1 000 万 u,每周 3 次)治疗 58 例 MRCC,总有效率为 19%,CR 率为 2%。2005 年美国临床肿瘤学会发表的一项大规模 III 期随机对照试验,结果表明多吉美治疗后肿瘤缓解率低,但能够抑制肿瘤生长,延长患者生存时间<sup>[8]</sup>。

本研究应用多吉美治疗 6 例 MRCC 患者,1 例 CR,4 例 PR,1 例 SD。结果显示多吉美剂量 400mg,2 次/天,能够有效抑制肿瘤生长,缩小肿瘤体积,控制病情发展,改善 MRCC 患者的生活质量、延长患者生存时间。

多吉美常见不良反应包括手足皮肤反应、腹泻、乏力、脱发及恶心、体重下降和高血压等<sup>[9]</sup>。多吉美导致低磷酸血症、高血脂症与高淀粉酶血症大多无临床症状。本组 6 位患者有 3 位出现不同程度手足皮肤反应,2 位出现疲劳和乏力,1 位出现轻微胃肠道反应,积极对症处理后均好转。本研究应用多吉美体会如下:(1)常规剂量为每次 400mg,2 次/天,若出现任何严重或持续不良反应,应考虑短期治疗性干扰,可减量至 1 次/天或每次 200mg,2 次/天,或隔日 1 次乃至永久停药;(2)主要毒副反应为手足皮肤反应,严重时手足皮肤大块脱落,可采用垫软鞋垫、戴软性保护手套等,外用一些护肤软膏等对症处理;(3)治疗过程中要密切观察患者,应定期检测血压、进行血液学相关检查,及时发现、积极处理不良反应;(4)接受过放射治疗和化学治疗等患者慎用。

多年来,临床缺乏治疗 MRCC 的有效方法,多吉美改变了传统的 MRCC 免疫治疗模式,显示了对 MRCC 良好的疗效,具有广阔的应用前景。然而,多吉美治疗 MRCC 的最佳剂量、与其他药物联用及对早期 RCC 的疗效,还需要进一步研究证实。总之,以多吉美为代表的多激酶靶点抑制剂可能成为治疗 MRCC 的主要药物之一。

### 参考文献:

- [1] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 4293.
- [2] Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis[J]. Br J Cancer, 2006, 95(5): 581.
- [3] Gatzmeyer U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non small cell lung carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(Supp1): 7002.
- [4] Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in (下转第 2153 页)

示欲查之脏器。

常规尿路造影对肾损伤的诊断率仅为 30%~50%,且受患者条件限制,其主要缺点是不能显示轻型损伤,对肾周血肿及合并伤难以发现<sup>[2]</sup>。本组 198 例,阳性仅 77 例(38.9%),因此常规 IVU 检查确诊率相对不高,逆行尿路造影极少在评估肾脏损伤中应用。

腹部 CT 检查是最直接、最有效的评估肾脏损伤的方法<sup>[3-4]</sup>,对肾损伤准确率达 98.0%以上。检查为非侵袭性,可清楚显示肾实质裂伤、后腹膜血肿、有无尿外渗以及有无合并其他脏器损伤,还可清楚地显示肾动脉损伤清晰的图片,准确诊断肾动脉损伤。在美国已经完全代替 IVU 检查和肾动脉造影而作为肾损伤鉴别诊断和分型的金标准。因此已被美国 OISC(Organ Injury Scaling Committee)用于肾损伤的分类。本组患者有 227 例均行急诊 CT 检查,定性诊断正确率达 100%。

**3.2 治疗** 肾损伤的治疗主要取决于伤情。治疗原则是尽量保存有功能的肾组织,减少并发症、后遗症和肾的切除率。对肾脏损伤患者,要严密观察病情变化,及早明确诊断,及时制订出有效、全面的治疗方案,治疗方法取决于肾脏损伤的程度和范围。目前,肾挫伤和轻度裂伤采用非手术治疗,严重肾裂伤或肾蒂伤才用手术方法治疗,这些均已为临床医师认同。作者认为:肾脏的愈合能力很强,损伤后可自行愈合,一般不遗留并发症和后遗症。本组有 224 例采用保守治疗而获痊愈。闭合性肾外伤若无集合管系统损伤,病情稳定可先行保守治疗并注意密切观察。Schmidlin 等<sup>[5]</sup>认为肾脏探查手术的绝对指征包括持续的致命性出血、肾蒂损伤,以及增大的搏动性腹膜后血肿;相对指征包括大块肾组织失活伴尿外渗,以及合并有腹腔其他部位损伤,特别是胰腺和结肠损伤。对肾切除应取慎重态度,除非肾脏严重碎裂伤、肾蒂断裂无法修复才切除伤肾。切口选择主张腹部探查切口,因肾损伤患者多伴有腹腔其他脏器损伤。选择此类切口可迅速探查腹腔其他脏器有无损伤,并对

并发伤作相应处理;也可同时探查对侧肾脏,若对侧肾脏正常,伤肾不易修补时可予切除,有利于手术方案的选择。保肾手术时,须在打开肾周筋膜前先控制肾血管,估计肾脏损伤情况,对肾裂伤小于 3cm 者,用吸收线缝合修补;对上下极裂伤严重者,行肾部分切除术。切忌盲目探查肾脏。

近年来,随着介入技术和设备的不断完善,尤其是数字减影血管造影(DSA)技术的出现,可以动态监测血管和组织内密度的微小变化,为肾内动脉超选择性栓塞治疗(即超选择性插管至出血动脉分支内进行栓塞)提供可靠的依据,也使超选择性栓塞更为准确。其创伤小,成功率高,恢复快,且可以重复进行。对于经非手术治疗仍无缓解的严重血尿、单纯的肾脏血管损伤及肾脏血管损伤合并轻微的、无需外科手术处理的其他脏器损伤及肾碎裂伤范围较局限者宜选用。本组行选择性肾动脉栓塞术 13 例,疗效满意。避免了手术风险及肾切除,尤其适用于孤立性肾患者。本法具有广泛的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] 吴阶平,马永江 主编.实用泌尿外科[M].北京:人民军医出版社,1991:217.
- [2] Mendez R. Renal trauma[J]. Urol,1997,118:698.
- [3] Emil A, Tanagho MD, Jack W, et al. Smith's General Urology[M]. 15th ed. McGraw-Hill,2001:330.
- [4] Santucci RA, McAninch JW, Safir M, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney[J]. J Trauma, 2001,50(2):195.
- [5] Schmidlin F, Renal trauma. Treatment strategies and indications for surgical exploration[J]. Urologe A, 2005, 44 (8):863.

(收稿日期:2009-03-18)

(上接第 2151 页)

- cancer treatment[J]. Drugs Today(Barc),2005,41(12):773.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64:7099.
  - [6] Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Final findings from a phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (abstract)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16s):4544.
  - [7] Ryan CW, Goldman BH, Lara PN, et al. Sorafenib plus interferon- $\alpha$ 2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): SWOG 0412 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18s):4525.
  - [8] Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(Suppl):S4510.
  - [9] Bajetta E, Procopio G, Verzoni E, et al. Renal cell cancer and sorafenib: skin toxicity and treatment outcome[J]. Tumori, 2007, 93(2):201.

(收稿日期:2009-06-18)