

Sorafenib联合化疗治疗进展期肾癌 期临床研究

廉红云, 迟志宏, 袁香庆, 斯璐, 崔传亮, 盛锡楠, 郭军

(北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院, 北京 100036)

摘要: [目的] 探讨 Sorafenib 联合吉西他滨、5-Fu 治疗晚期肾细胞癌的疗效及安全性。[方法] 入组转移性肾细胞癌患者 19 例, 其中既往细胞因子治疗失败者 15 例。化疗方案采用吉西他滨 $1\text{g}/\text{m}^2$, d_{1-8} , 5-Fu $400\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉推注 d_1 , 随后 5-Fu $2.1\text{g}/\text{m}^2$ 46h 化疗泵泵入, 每 4 周为 1 个周期。同时 Sorafenib 治疗, $400\text{mg}/\text{次}$, 口服, 2 次/d, 持续使用至疾病进展或出现不可耐受的毒副作用。[结果] 19 例患者均可评价疗效。客观有效率 37%(7/19), 临床受益率 79%(15/19)。6 个月的 PFS 百分比为 37%(7/19), 并且该 7 例患者目前均无疾病进展。常见毒副作用为 ~ 度的骨髓抑制、度以上的手足综合征、度以上的胃肠道反应、度以上的皮疹、~ 度脱发、~ 度高血压。[结论] 研究提示 Sorafenib 联合吉西他滨, 5-Fu 治疗晚期肾细胞癌表现出了较好的疗效和一定的安全性。

关键词: 肾肿瘤; 药物疗法; Sorafenib

中图分类号: R737.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2008)05-0358-04

Phase Clinical Trial of Sorafenib in Combination Chemotherapy of Gemcitabine and 5-Fu in the Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma

LIAN Hong-yun, CHI Zhi-hong, YUAN Xiang-qing, et al.

(Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100036, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the safety and effect of Sorafenib combined with gemcitabine plus 5-Fu for patients with advanced renal cell carcinoma. [Methods] Nineteen cases with metastatic renal cell carcinoma were eligible for this study, among them, 15 cases were failure of previous cytokine treatment. All the patients received gemcitabine ($1\text{g}/\text{m}^2$) on d_{1-8} , followed by 5-Fu bolus ($400\text{mg}/\text{m}^2$) on d_1 and 46h infusion ($2.1\text{g}/\text{m}^2$), every 4 weeks as a cycle. At the same time, patients received oral Sorafenib (400mg , bid) until the disease progression or patients intolerance. [Results] Nineteen patients were evaluable for response and toxicity assessment. The overall response rate and clinical benefit were 37%(7/19) and 79%(15/19) respectively. The 6 months progression free survival was 37%(7/19), and the 7 cases were still progression-free survival. The most common toxicity included neutropenia grade or , hand-foot syndrome grade or over, gastrointestinal tract toxicity grade or over, rash grade or over, alopecia grade or and hypertension grade or . [Conclusion] The combination of Sorafenib, gemcitabine and 5-Fu is effective and safe for patients with advanced renal cell carcinoma.

Subject words: renal neoplasms; drug therapy; Sorafenib

国内外的流行病学资料显示肾癌的发病率和死亡率均有增高的趋势^[1,2]。20%~30%的肾癌(RCC)患者在确诊时已为晚期,20%~40%的局限性和局部进展性肾癌患者术后可发生远处转移。晚期肾癌患者的预后极差,存活中位时间为8~12个月,并且其5

年存活率仅为2%~3%^[3]。

传统治疗方法对晚期肾癌来说效果不佳,目前生物治疗是晚期肾癌的一线治疗。高剂量白介素-2治疗虽说可使极少数患者长期存活,但要求接受治疗的患者身体状况良好^[4]。IFN- γ 2b 因其有效率有限,临床受益率低,而且毒副作用较大,临床使用率低^[5]。Sorafenib 是 2005 年 12 月美国 FDA 批准治疗

通讯作者: 郭军

收稿日期: 2007-12-28

转移性肾癌的多靶点激酶抑制剂,能较好地延长患者总生存,但仅有极少数患者出现完全缓解,大多数患者最终走向进展^[6]。吉西他滨与5-Fu都是文献报道证实单药对肾细胞癌有一定临床活性的细胞毒药物^[7]。为了进一步提高晚期肾癌的疗效及生存时间,我中心展开了Sorafenib联合吉西他滨、5-Fu治疗晚期肾细胞癌的相关研究,现将2006年3月~2007年3月期间的研究资料报告如下。

1 材料与方法

1.1 入组标准

经病理或细胞学证实的肾透明细胞癌中期患者,有可以测量或可以评价的转移性病灶,与前次治疗间隔1个月以上。治疗期间不采用其它的全身抗肿瘤药物治疗。

1.2 临床资料

2006年3月5日~2007年3月5日,入组19例肾透明细胞癌患者,男性12例,女性7例,年龄29~70岁,中位年龄57岁,>40岁的16例,40岁的3例。按照美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)一般状况评分标准:PS 0~1分12例;PS 2分3例;PS 3分4例。19例患者中既往17例接受过手术治疗,15例接受过小剂量干扰素或白细胞介素-2治疗,7例接受过3种以上治疗方案(包括化疗、瘤苗、刀治疗等)。

19例患者中4例仅有肺转移,4例患者有局部复发合并其它部位转移,15例合并肺外转移,肺外转移包括肝、骨、脑、肾上腺、胸膜、脊髓、淋巴结、皮肤、腰肌、甲状腺、胰腺、阴道、膀胱、前列腺、脾等部位转移。脑转移患者接受手术或刀治疗,骨转移患者接受姑息性放射治疗。其它见表1。

表1 19例患者的临床特征(例)

| 临床特征 | 病例 | 百分比 |
|--------|----|-----|
| 转移病灶 | | |
| 2 | 10 | 53 |
| 3 | 9 | 47 |
| 既往治疗 | | |
| 手术 | 17 | 89 |
| 放疗 | 3 | 16 |
| 细胞因子治疗 | 15 | 79 |
| 3种以上治疗 | 7 | 37 |
| 细胞核分级 | | |
| 1/2级 | 5 | 26 |
| 3/4级 | 14 | 74 |

1.3 试验方法

化疗方案采用吉西他 1g/m², d_{1,8}, 静脉滴注 30~60min, 5-Fu 400mg/m², d₁ 静脉推注, 5-Fu 2.1g/m², 46h 化疗泵泵入, 每4周为一周期。同时 Sorafenib 治疗, 400mg, 口服, 2次/d, 持续使用至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。以治疗前2周内的各项检查为基线, 每周期结束进行一次肿瘤评价, 方法上采用独立的盲法放射学来评定疾病进展和肿瘤缓解。

1.4 疗效评价标准及毒性评估标准

近期疗效按 RECIST 评价标准规定的实体瘤通用疗效评价指标, 分为 CR、PR、SD、PD。CR 和 PR 者需经 4 周后确认。无进展生存期(PFS)是指从开始该方案对肿瘤进行治疗到肿瘤出现继发进展生长的时间跨度或因任何原因导致死亡的时间, 以较早出现者为准, 肿瘤进展可通过临床评价及 CT 评效, 以时间为先者作为终结时间。总生存期(OS)是患者开始该方案治疗直至由于任何原因死亡的时间。毒副反应根据 NCI-CTC 常见毒性标准(第2版)分级。

1.5 统计学处理

研究的主要终点为客观反应率, 次要终点主要为毒副反应率, 无进展生存期(PFS)和生存期(OS)。单变量分析用²检验, 生存分析用 Kaplan-Meier 法, 不同组间比较用 Log-Rank 检验。所有数据均应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。所有检验均采用双侧检验, 判定 P<0.05 将认为所检验的差别有显著性。

2 结果

19例患者进行了1~4个周期治疗, 均无失访, 均可评价, 肿瘤评估时间中位值为32d。19例患者中7例PR、8例SD、4例PD, 客观有效率37%(7/19), 临床受益率79%(15/19)。患者肿瘤缩小比例见图1。

无进展生存期(PFS): 随访截止2007年6月, PFS 1~16个月, 其中12例患者仍无进展生存(1例已达16个月), 该12例患者中有2例因反复度手足综合征目前停止使用 Sorafenib, 2例使用半量 Sorafenib, 6个月的PFS百分比为37%(7/19), 并且该7例患者目前均无疾病进展。见图2。

总生存期(OS): 截止2007年6月, 仅有4例患者死亡, OS分别为195d、270d、92d、87d。该4例患者中, 1例患者近期疗效评价为PR, 后因治疗期间出现严重的肺损伤, 随后停药5周, 出现疾病进展。

毒副作用: 由表2可见常见副作用为 ~ 度的

骨髓抑制、度以上的手足综合征、度以上的胃肠道反应、皮疹、~度脱发、~度高血压。有1例患者因肺损伤停药,1例患者因手足综合征度减为半量,3例因反复度的手足综合征停药,其中1例使用药物1周后出现手足综合征度,调整剂量使用4周后仍因副反应严重而停药,停药后3个月内手足仍麻木刺痛脱屑。19例患者无治疗相关性死亡。

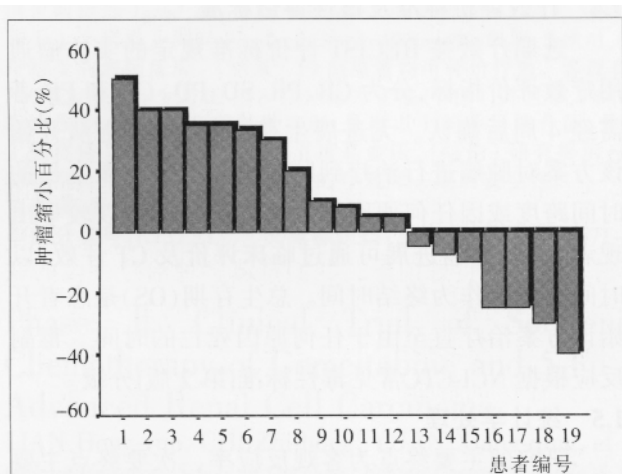


图1 患者肿瘤缩小比例

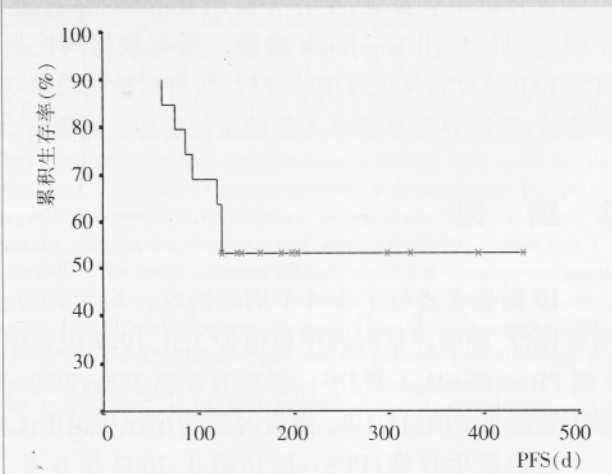


图2 PFS的Kaplan-Meier曲线

表2 药物相关毒副反应

| 毒副反应 | ~度 | | 度 | | 或度 | |
|-------|----|-----|----|-----|----|-----|
| | 例数 | 百分比 | 例数 | 百分比 | 例数 | 百分比 |
| 手足综合征 | 16 | 84 | 7 | 37 | 4 | 21 |
| 胃肠道反应 | 10 | 53 | 0 | 0 | 4 | 21 |
| 高血压 | 4 | 21 | 2 | 11 | 1 | 5 |
| 出血 | 3 | 16 | 3 | 16 | 0 | 0 |
| 脱发 | 6 | 32 | 6 | 32 | 0 | 0 |
| 骨髓抑制 | 15 | 79 | 4 | 21 | 10 | 53 |
| 皮疹 | 10 | 53 | 3 | 16 | 2 | 11 |

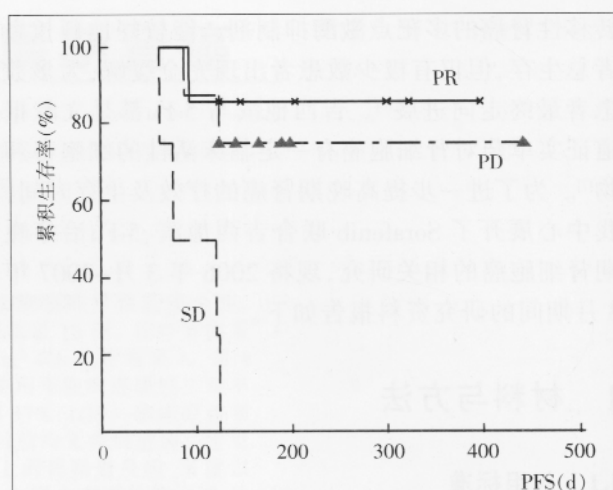


图3 不同疗效下PFS的Kaplan-Meier曲线

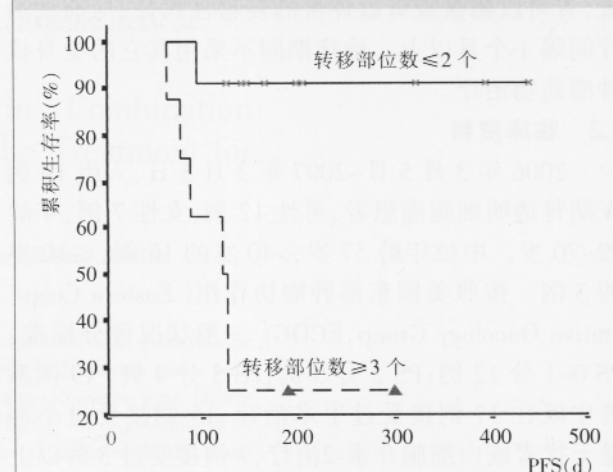


图4 不同转移部位数下PFS的Kaplan-Meier曲线

临床受益的患者(包括PR+SD)其PFS得到了显著延长($P < 0.0048$),转移部位2个部位的患者的PFS显著长于转移部位3个部位($P < 0.0034$)。进一步的回归分析表明,患者的性别、年龄、ECOG评分、既往治疗、细胞核分级等与PFS均无显著相关性。见图3、4。

3 讨论

研究表明,转移性肾癌对传统的放化疗不敏感,免疫治疗有一定疗效。高剂量白介素-2治疗晚期肾癌,客观缓解率为23.2%,但需要患者Karnofsky评分 >80 分才能接受治疗^[8]。大多数的文献显示单纯化疗疗效不太理想,如吉西他滨联合希罗达单纯化疗,客观反应率为11%,中位PFS为5.6个月,中位生存

期为 14.5 个月,治疗期间,45%患者出现 ~ 度的中性粒细胞减少,29%患者出现 度以上的胃肠道反应,39%患者出现 度以上手足综合征^[9]。Sorafenib 对既往细胞因子治疗失败的晚期肾癌患者,客观缓解率 2%,临床受益率为 78%,中位 PFS 5.5 个月,中位生存时间为 19.3 个月,治疗期间,7%患者出现 度以上的胃肠道反应,18%患者出现 度以上手足综合征,无 1 例患者出现 ~ 度的中性粒细胞减少^[9]。Sunitinib 是 2006 年 1 月 26 日美国 FDA 批准治疗转移性肾癌的多靶点激酶抑制剂,一期临床试验结果显示,Sunitinib 对既往细胞因子治疗失败的患者,部分缓解率为 34%,中位 PFS 为 8.3 个月^[10]。虽然靶向治疗药物在不断研发,多种激酶抑制剂在临床使用上患者能较好的耐受,在生存期方面也显示出良好的前景,但完全缓解率较低,仍需要继续探索更好的方案。

我科采用 Sorafenib 联合吉西他滨、5-Fu 治疗转移性肾癌患者 19 例,其中 15 例患者为包括肺转移在内的多处转移。15 例患者接受过小剂量干扰素或白介素-2 治疗,7 例患者既往接受过 3 种以上治疗方案(包括化疗、瘤苗、刀治疗等)。说明多数患者病期很晚,既往治疗多,即使在这样复杂的临床背景下,该方案近期疗效为 7 例 PR、8 例 SD、4 例 PD,客观有效率 37%(7/19),临床受益率 79%(15/19),6 个月的 PFS 百分比为 37%(7/19),并且该 7 例患者目前均无疾病进展。本组的客观有效率为 37%,分别高于文献报道的单药 Sorafenib 治疗和单纯吉西他滨联合 5-Fu 化疗的客观有效率 2%和 11%,与单药 Sunitinib 治疗的客观有效率 34%相似。本组的 PFS 由于截尾数据多,尚未能统计出中位值,6 个月的 PFS 百分比为 37%,呈现良好趋势。

本组患者在接受 Sorafenib 联合吉西他滨、5-Fu 治疗期间的毒副作用主要为 ~ 度的骨髓抑制、度以上的手足综合征、度以上的胃肠道反应、皮疹、~ 度脱发、~ 度高血压。本组的 ~ 度的骨髓抑制与度以上的胃肠道反应发生率明显高于文献报道的单药 Sorafenib 治疗的结果,但与单纯吉西他滨联合 5-Fu 化疗的结果相似,而度以上手足综合征的发生率(58%)则明显高于单药 Sorafenib 治疗结果(18%)和单纯吉西他滨联合 5-Fu 化疗的结果(39%)。虽说本组毒副作用发生率较文献报道的结果高,但未出现 1 例治疗相关性死亡,且大部分患者经临床治疗以及调整药物剂量好转。本组 19 例患者中,1 例出现重度高血压和 1 例出现肺损伤需要治疗,高血压与方案有关,调整药量后好转,肺损伤

可能与方案有关,尚未确定。本项研究目前由于例数较少,需加大样本量进一步评估毒副作用和安全性。

本研究临床受益的患者(包括 PR+SD)其 PFS 得到了显著延长($P<0.0048$),这也提示着患者的近期疗效影响着远期疗效,而转移部位 2 个部位的患者的 PFS 显著长于转移部位 3 个部位($P<0.0034$),则提示本方案更适合于转移部位较少的患者。回归分析表明患者的性别、年龄、既往治疗、细胞核分级等与 PFS 均无显著相关性,与文献报道类似^[9]。

本项临床研究中,目前尚未出现 1 例 CR,考虑与病例数较少以及病期较晚转移灶过多有关。本中心将进一步扩大病例数,同时进行深一步的基础研究,如 Sorafenib 与化疗联合后是否相互增敏疗效,机制如何等。总之,转移性肾癌的治疗随着基础与临床研究的发展,生物治疗的不断进步,生存期方面已初步显示出良好前景,我们推测多种治疗手段的联合应用将可能会使转移性肾癌效果更好,至于如何提高疗效,降低毒副作用,多种治疗手段如何联合使用,其作用机制如何,这些都有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival[J]. *Cancer*, 2004, 101(1):3-27.
- [2] 全国肿瘤防治研究办公室,卫生部卫生统计信息中心. 中国试点市、县恶性肿瘤的发病与死亡(1993-1997)[M]. 第 2 卷,北京:中国医药科技出版社,2002.271-297.
- [3] Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease[J]. *Urol Clin North Am*, 2003, 30(4):843-852.
- [4] Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma.*Cancer*[J]. *J Sci Am*, 2000, 6 (Suppl 1):55-57.
- [5] Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (3):CD001425.
- [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] George CM, Stadler WM. The role of systemic chemotherapy in the treatment of kidney cancer[A]. Figlin R. *Kidney Cancer*[M]. Norwell MA:Kluwer Academic Publishers, 2003.
- [8] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (1):133-141.
- [9] Stadler WM, Halabi S, Rini B, et al. Cancer and Leukemia Group B. A phase study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008[J]. *Cancer*, 2006, 107(6):1273-1279.
- [10] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *JAMA*, 2006, 295(21):2516-2524.