

酪氨酸激酶抑制剂联合局部病灶处理治疗转移性肾癌

刘平^{1,2}, 杨韬³, 常磊³, 徐铎杰³, 朱俊栋², 田野², 刘守勇², 苗陈焯^{2*}, 秦超²

¹金湖县中医院泌尿外科, 江苏 金湖 211600; ²南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029; ³南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:初步研究酪氨酸激酶抑制剂联合局部病灶处理治疗转移性肾癌的临床疗效。方法:回顾性分析淮安市金湖县中医院2015年10月—2017年4月收治的8例肾癌伴远处转移患者的临床资料,男5例,女3例,年龄30~63岁,平均52岁,肿瘤位于左肾4例,右肾4例。8例转移性肾癌患者中,伴肺部转移4例,胸壁转移2例,腹膜后转移1例,腰大肌转移1例,脊柱转移4例。所有患者入院后均先行根治性肾切除术,出院后口服酪氨酸激酶抑制剂继续治疗,定期复查CT以观察转移灶变化。4例口服舒尼替尼 50 mg 1次/d,服药4周停2周;4例口服索拉菲尼 400 mg 2次/d,持续用药。4例胸壁、腹膜后和腰大肌等软组织转移患者接受局部碘粒子植入治疗,另4例脊柱转移者接受局部病灶手术治疗。随访评估酪氨酸激酶抑制剂联合转移灶局部治疗的临床效果。结果:随访3~20个月,平均9个月。在病灶接受碘粒子植入治疗后,行胸部CT复查评价疗效,其中3例患者转移灶萎缩变小,1例较植入前无明显变化。4例脊柱转移患者行手术治疗后,疼痛较术前均有不同程度减轻,神经功能得到改善和恢复。结论:转移性肾癌患者的预后较差,运用酪氨酸激酶抑制剂联合局部病灶处理可提高患者的生存时间,显著减轻患者疼痛,改善患者生存质量。

[关键词] 转移性肾癌;酪氨酸激酶抑制剂;局部治疗

[中图分类号] R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)03-363-04

doi:10.7655/NYDXBNS20180317

肾细胞癌是肾恶性肿瘤中最常见的一种,其发病率每年持续上升,死亡率在泌尿系肿瘤中排第2位。肾细胞癌往往起源于肾小管和集合管上皮细胞,尽管大多数肾癌患者可以在早期被影像学诊断并通过手术方式根治,仍有30%的患者在手术切除后出现复发,20%~40%的患者出现远处转移,进展成转移性肾癌^[1-2]。转移性肾细胞癌的预后较差,平均中位生存期仅有6~12个月,5年生存率低于10%^[3],其对传统放疗、化疗等治疗手段不敏感。如今分子靶向药物已经成为晚期转移性肾癌患者的主要治疗手段。其中,酪氨酸激酶抑制剂是标准的一线治疗选择,包括索拉菲尼、舒尼替尼等^[4]。然而,长期应用酪氨酸激酶抑制剂,不仅会出现不良反应,同时也极易引发药物耐受,导致转移灶出现进展。因此,针对已经出现远处转移的肾癌患者,在口服酪氨酸激酶抑制剂的同时,主张对转移病灶进行局部治疗,从而取得更好的临床疗效。本研究回顾性分析

了2015年10月—2017年4月淮安市金湖县中医院收治的8例转移性肾癌患者,采用口服酪氨酸激酶抑制剂联合局部转移灶处理,以初步探讨这种联合治疗手段的临床价值和应用前景。

1 对象和方法

1.1 对象

本组转移性肾癌患者8例,男5例,女3例,年龄30~63岁,平均52岁。左侧肾癌4例,右侧肾癌4例,术后病理检查均为肾透明细胞癌。肾肿瘤最大13.4 cm×5.8 cm×4.2 cm,最小6.0 cm×5.3 cm×3.4 cm。肾癌伴肺部转移4例,胸壁转移2例,腹膜后和腰大肌转移各1例,4例出现脊柱转移。远处转移灶均经病理检查证实为肾细胞癌来源。

1.2 方法

8例肾癌患者均先行根治性肾切除术,出院后规律服用酪氨酸激酶抑制剂。其中4例口服舒尼替尼 50 mg 1次/d,用药4周停2周;4例口服索拉菲尼 400 mg 2次/d,持续用药。分别针对转移灶采用局部治疗手段,4例胸壁、腹膜后和腰大肌软组织转移

[基金项目] 国家自然科学基金(81672531)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: medicalmck@163.com

者接受碘粒子植入照射治疗,4例脊柱转移患者接受手术治疗。所有患者治疗前均常规行CT扫描以确定转移灶的大小和具体位置,并制定具体的治疗计划。放射源采用的碘粒子(¹²⁵I)由中国原子能科学研究院提供,半衰期为59.43 d,平均能量为27~35 KeV。碘粒子源是将吸附有碘粒子的银棒装在钛管中,两端用TIG技术焊接密封源,其直径为0.8 mm,长度为4.5 mm。根据衰减规律计算植入前碘粒子的表面活度,然后用消毒液浸泡消毒30 min。根据肿瘤病灶大小、部位、粒子排布距离和每颗粒子剂量大小确定粒子数量。

4例胸壁、腹膜后和腰大肌软组织转移患者,先行胸部CT扫描评估转移灶情况,将扫描的信息传输至治疗系统进行三维重建,计算出所需粒子数目和位置,制定相应的治疗计划。模拟实体肿瘤在合适剂量下的近似剂量分布,由此确定植入粒子的导针位置、方向(坐标)及数目。患者取合适体位,常规消毒铺巾后,给予镇静剂和局部麻醉,术中监护一般情况、生命体征。在皮肤穿刺点作1~2 mm的小切口,在CT导向下通过粒子植入针准确将粒子源植入肿瘤体内,操作完成后拔出植入针,包扎、压

迫。穿刺过程中应注意避开肿瘤周围血管、神经等重要器官。同时重复CT扫描以确认粒子置于肿瘤靶点部位。术后常规使用抗生素3~5 d以预防感染。

4例脊柱转移患者,术前通过X线、CT、MRI检查确认椎体转移病灶,同时确认有无其他部位骨肿瘤病灶。根据Tokuhashi评分、肿瘤侵犯节段、范围和有无神经症状选择手术入路和手术方式。4例伴脊柱转移灶患者,均在全麻下经后路行椎体及附件肿瘤切除减压、骨水泥填充、椎弓根螺钉内固定,以重建脊柱稳定性。术后使用抗生素预防感染,留置负压引流管,术后24~72 h拔除引流管。

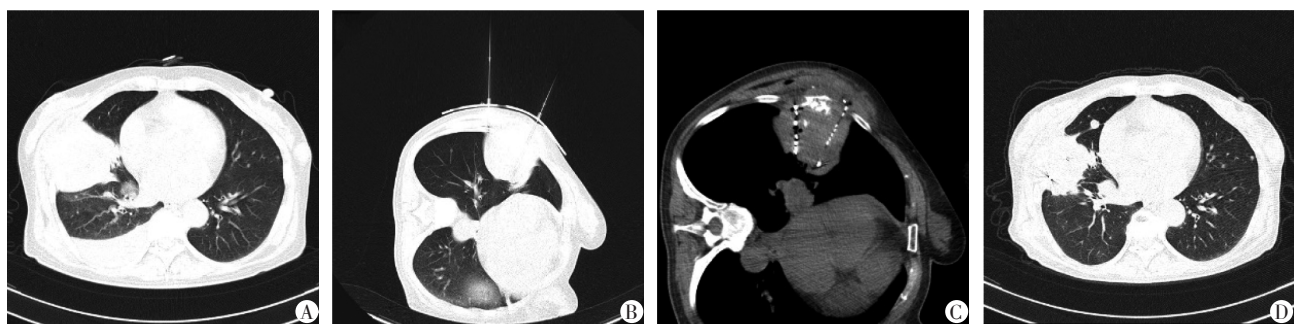
2 结果

8例患者均完成相应局部治疗,治疗过程顺利,无明显不适主诉。治疗后随访3~20个月,平均9个月(表1)。

4例碘粒子植入患者术后行胸部CT复查评价疗效,3例患者转移灶明显缩小,1例较放粒子前无明显变化。图1为病例1,女性,63岁,转移性肾癌伴肺部转移灶,行碘粒植入治疗。

表1 8例患者临床资料及治疗效果

病例	性别	年龄(岁)	原发肿瘤部位	原发肿瘤大小(cm)	转移灶部位	口服药物	局部治疗	联合治疗后疗效	随访时间(月)	结果
1	女	63	左肾	13.4×5.8×4.2	胸壁、肺部	索拉菲尼	碘粒子植入	病灶缩小	12	存活
2	女	48	右肾	6.0×5.3×3.4	腹膜后、肺部	舒尼替尼	碘粒子植入	病灶缩小	10	存活
3	女	42	右肾	7.5×5.2×4.0	胸壁、肺部	舒尼替尼	碘粒子植入	无明显变化	15	存活
4	男	58	左肾	7.8×5.3×3.0	腰大肌、肺部	索拉菲尼	碘粒子植入	病灶缩小	12	存活
5	男	30	右肾	8.1×5.0×4.0	脊柱	舒尼替尼	脊柱手术	疼痛减轻	8	存活
6	男	48	左肾	8.8×7.4×5.2	脊柱	索拉菲尼	脊柱手术	疼痛减轻	13	存活
7	男	62	右肾	9.4×6.2×5.1	脊柱	舒尼替尼	脊柱手术	疼痛减轻	9	存活
8	男	56	左肾	9.1×6.2×5.7	脊柱	索拉菲尼	脊柱手术	疼痛减轻	11	存活

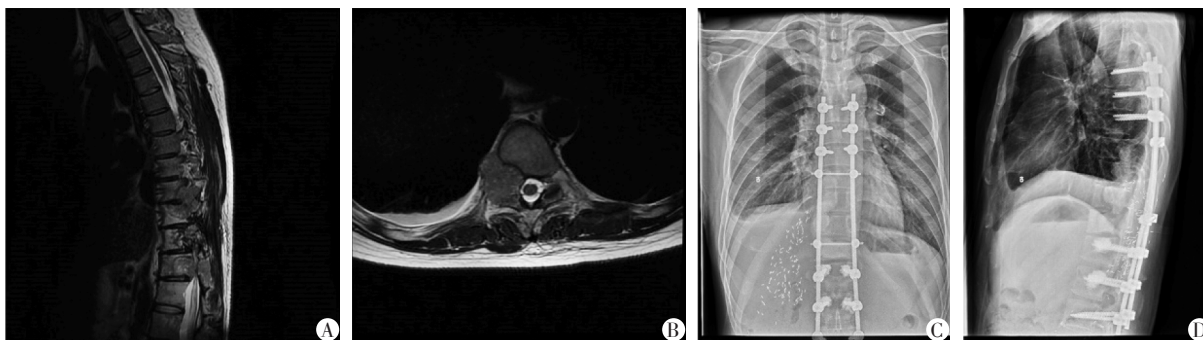


病例1,患者女性,63岁,转移性肾癌伴胸壁转移。A:碘粒子植入前可见右胸壁7.0 cm×7.1 cm×8.2 cm病灶;B、C:CT扫描后,在三维重建3D建模引导下植入0.8 mCi碘粒子96颗;D:术后2个月复查示病灶大小5.0 cm×3.9 cm×3.1 cm,较之前明显缩小。

图1 1例转移性肾癌伴肺部转移灶患者行碘粒植入治疗的影像学检查结果

4例脊柱转移患者经手术治疗,术中均未出现过量失血及感染引起的神经功能受损。所有患者均安全度过围手术期,并获得完整随访。4例行椎体肿瘤切除骨水泥填充者,随访期间复查X线片、CT或MRI,均未发现有骨水泥下沉、椎节塌陷及向

前成角,随访至今无脊柱失稳状况出现。所有患者术前均有不同程度腰背疼痛,伴下肢乏力麻木。术后疼痛均有不同程度减轻或缓解,下肢功能得到改善和恢复。图2为病例5,男性,30岁,转移性肾癌伴胸椎转移,行手术治疗。



病例5,男性,30岁,转移性肾癌伴胸椎转移。A:术前MRI示矢状面T8~12椎体及配件多发转移,伴椎管累及及椎管狭窄;B:横断面示椎体体积增大并椎旁软组织影,椎管继发性变窄,脊髓及蛛网膜下腔受压;C、D:术后X线片示T6~L3固定术后,椎间隙及椎体未见明显异常。

图2 1例转移性肾癌伴胸椎转移患者治疗前后的影像学检查结果

3 讨论

肾细胞癌,又称肾癌,是我国最常见的泌尿生殖系肿瘤之一,近年来发病率呈直线上升趋势^[5]。肾癌大多发病隐匿,早期症状不明显,临床就诊时往往已出现器官转移。对于已经发生转移的肾癌患者,根治性肾切除术虽可切除原发灶,但往往由于已出现远处转移而预后较差,为延长生存时间和改善生活质量,常需要后续治疗。

由于肾癌对传统放化疗敏感性低,现如今分子靶向治疗是转移性肾癌的主要治疗方案,主要有以血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)或血管生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)为靶点的抗血管生成药和mTOR抑制剂,其中索拉菲尼和舒尼替尼属于靶向VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂,可阻断肿瘤血管生成。酪氨酸激酶抑制剂作为一类口服的多靶点抗癌药物,自诞生以来已在多种肿瘤治疗领域取得了显著临床疗效。一项大规模Ⅲ期临床试验证实,口服索拉菲尼可明显延长经系统抗癌治疗失败的晚期肾癌患者的无进展生存期,且明显改善患者的生活质量^[6]。即便酪氨酸激酶抑制剂等分子靶向药物可显著改善转移性肾癌患者的预后,提高总生存期和无进展生存期,但也存在重度疲乏、高血压和手足皮肤反应等,且靶向药物的耐药问题也成为目前治疗的难题。因此,相当一部分患者在服药过程中由于3级或4级不良反应而需要减药或者停药,

从而降低了药物依从性,影响靶向治疗的连续性。越来越多的临床研究表明,虽然酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期肾癌可取得较好疗效,但单药口服治疗的效应依然有限,且随着服药时间延长,耐药反应及不良反应也愈发明显。为改善转移性肾癌患者的远期预后,服用酪氨酸激酶抑制剂联合其他方式势在必行。张立进等^[7]报道冷冻消融联合索拉菲尼治疗转移性肾癌,患者在转移灶冷冻治疗后,口服索拉菲尼呈现出较好的药物耐受性及肿瘤控制效果,且可明显延长晚期肾癌患者的生存时间^[8]。因此在长期服用酪氨酸激酶抑制剂控制肿瘤的同时,可针对肾癌转移病灶给予局部治疗,包括碘粒子植入或局部手术切除等,以探索二者联合应用治疗转移性肾癌的临床疗效。

本研究首次报道了长期规律服用酪氨酸激酶抑制剂后,联合转移灶局部治疗的病例。本组共纳入8例转移性肾癌患者,4例患者长期口服索拉菲尼,4例长期服用舒尼替尼。其中4例患者的转移灶分别出现在胸壁、腹膜后和腰大肌。在口服酪氨酸激酶抑制剂控制肿瘤的同时,针对局部转移病灶进行碘粒子植入治疗。随访至今,所有患者均存活,较晚期肾癌中位生存期明显延长,且明显优于文献报道的单独服药治疗的效果^[3]。在4例患者的碘粒子治疗随访过程中,发现酪氨酸激酶抑制剂联合碘粒子照射治疗可明显提高肿瘤的坏死范围,使局部转移灶出现不同程度的萎缩,对晚期肾癌转移灶的控制效果较好。杜峰等^[8]报道了CT导引下经皮穿

刺植入碘粒子治疗肺转移瘤的15例报告,术前通过放射性粒子治疗计划系统布源,在CT引导下采取粒子间隔1.0 cm,后退式平面植入。术后3个月复查示病灶缓解有效率达92.6%,6个月随访未发生其他严重并发症。碘粒子治疗肺转移瘤,可达到较高局部控制率,创伤小,可作为一种安全有效的肺转移瘤局部治疗手段。对于单发的局部转移灶,可以采取手术切除,但晚期肿瘤的局部转移灶往往具有多发性,很难通过手术将其切除,碘粒子治疗转移灶具有痛苦小、疗效确切且易于防护的优势^[9-10]。因此,对于晚期肾癌伴局部转移灶的患者,在常规口服酪氨酸激酶抑制剂控制病情的同时,联合碘粒子近距离照射转移瘤,可进一步提高疗效,延长患者的生存时间,改善生活质量。虽然本研究只纳入4例患者,但初步结果提示这种联合治疗模式值得进一步深入研究和临床推广。

本研究4例脊柱转移患者,均长期服用酪氨酸激酶抑制剂,并接受转移灶手术切除,加骨水泥固定治疗。术后随访期间复查显示,患者疼痛均得到缓解,骨水泥未出现下沉变形,随访至今亦无脊柱失稳状况出现。统计学调查显示,死亡的恶性肿瘤患者的脊柱转移率高达90%,其中胸腰椎是最常见的转移部位^[11]。近年来多主张对脊柱转移瘤进行积极手术干预,且根治性手术患者的中位生存期显著长于姑息性手术及未行手术的患者^[12]。毛宁方等^[13]探讨了骨水泥在单节段胸腰椎转移瘤后路手术中的应用价值,行病灶切除或刮除,术后形成的空腔采用骨水泥进行填塞。术后随访患者疼痛显著减轻,生活质量提高,骨水泥亦未被肿瘤侵犯,有效避免了肿瘤组织复发。肾癌伴单发骨转移予以根治性手术,可有效改善预后,文献报道当孤立性骨转移根治术后,5年生存率可达35.5%。由于目前长期单用靶向治疗药极易导致疾病进展,因而对骨转移灶进行积极手术干预是恢复局部功能、控制病情的有效手段。但是手术同时也存在对患者造成新创伤的风险,因此对于骨转移手术适应证、手术方式应有严格的把握。本组4例服用酪氨酸激酶抑制剂联合脊柱转移灶手术的患者,所有患者术后疼痛均有不同程度减轻,无瘫痪发生,为这种联合治疗的推广应用提供了更充分的临床依据。

目前转移性肾癌的临床诊疗已取得较多研究进展,尤其在细胞因子、免疫治疗出现后,开启了晚期肾癌靶向治疗的新篇章。然而其发病机制复杂,长期单用酪氨酸激酶抑制剂阻断肿瘤血管生成往

往达不到满意的治疗效果,较易导致诸如高血压、手足皮肤反应、腹泻等不良反应。因此,对于失去手术机会的转移性肾癌患者,运用酪氨酸激酶抑制剂联合局部病灶治疗可以成为一种新的治疗选择。由于本研究病例数较少,这种联合治疗模式的远期疗效仍需大量临床试验去证实。

[参考文献]

- [1] Leibovich BC, Lohse CM, Crispin PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2010, 183(4): 1309-1315
- [2] Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. State of the art review: renal cell carcinoma[J]. BMJ, 2014, 349: g4797
- [3] Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 552-562
- [4] Sonpavde G, Choueiri TK, Escudier B, et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy?[J]. Eur Urol, 2012, 61(2): 307-316
- [5] Ha SC, Zlomke HA, Cost N, et al. The past, present, and future in management of small renal masses[J]. J Oncol, 2015, 2015: 364807
- [6] Hansen CR, Grimm D, Bauer JA, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 461
- [7] 张立进, 张士伟, 郭宏骞. 冷冻消融联合索拉菲尼治疗转移性肾癌的初步临床研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2015, 30(5): 412-415
- [8] 杜峰, 闫小燕, 李兆栋, 等. CT导引经皮穿刺植入125I粒子治疗肺转移瘤(附15例报告)[J]. 医学影像学杂志, 2013, 23(8): 1223-1227
- [9] 罗永升. 125I碘粒子植入联合化疗治疗中晚期肺癌[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(3): 148-149
- [10] Hu XK, Qiu HJ, Zhang L, et al. Recurrent gliomas comparison of CT(CT)-guided I-125 seed implantation therapy and traditional radiochemotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(10): 840-847
- [11] Ratliff JK, Cooper PR. Metastatic spine tumors[J]. South Med J, 2004, 97(3): 246-254
- [12] 王海东, 周宁, 徐啸, 等. 肾癌骨转移的手术治疗体会[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(4): 289-292
- [13] 毛宁方, 张晔, 吴云刚, 等. 骨水泥在单节段胸腰椎转移瘤后路手术中应用[J]. 脊柱外科杂志, 2009, 7(6): 332-335

[收稿日期] 2017-07-08