

放射治疗联合替西罗莫司治疗中晚期肾癌的临床观察

刘景勤, 邢思思, 王月, 施晓星, 许纯纯, 王海婷

(枣庄矿业集团中心医院肾内科, 枣庄 277000)

[摘要] **目的** 评估放疗联合替西罗莫司治疗方案在中晚期肾癌临床治疗中的疗效及安全性。**方法** 将入选的 73 例中晚期肾癌患者采用随机数字表法分为两组, 即对照组 (36 例) 和治疗组 (37 例)。对照组采用放射治疗, 照射剂量为 200 cGy/d, 每周照射 5 d, 5 周为 1 个治疗周期, 每个周期照射总剂量为 5000 cGy; 治疗组患者在放射治疗的基础上, 配合 250 mL 氯化钠溶液给予静脉滴注替西罗莫司治疗, 20 毫克/次, 静脉滴注 60 min, 每周 2 次, 5 周为一个治疗周期。在治疗前、完成一个治疗周期后, 分别对患者的临床疗效、生活质量进行评估, 检测患者血清肿瘤标志物水平的变化, 同时观察并记录两组患者治疗过程中出现的毒性作用。**结果** 完成一个周期治疗后, 与对照组患者相比, 治疗组患者的治疗显效率为 32.43%、治疗有效率为 72.97%, 均显著高于对照组患者的 13.89% 和 41.67% ($P < 0.05$); 治疗组患者的躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能、社会功能等功能项目的评分在接受治疗后均明显改善, 且改善程度明显优于对照组患者 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者血清中神经元特异性烯醇化酶、糖类抗原 125、癌胚抗原、铁蛋白、 β_2 -微球蛋白等肿瘤标志物的水平明显降低, 且显著低于对照组患者的相应指标 ($P < 0.05$); 此外, 在治疗过程中, 两组患者均有数例出现中度或重度不良反应, 但治疗组患者中出现疲弱、困倦、脱发、恶心呕吐、关节疼痛、肝损伤、白细胞减少症等不良反应的发生率均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$)。**结论** 放疗联合替西罗莫司的治疗方案用于中晚期肾癌的临床治疗, 在改善患者病情、提高患者生活质量、改善患者血清肿瘤标志物水平等方面都能够取得良好效果, 而且不良反应发生率较低。

[关键词] 肾肿瘤; 放射疗法; 免疫抑制剂

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.031

Clinical observation of radiotherapy combined with temsirolimus for mid and late stage kidney cancer

Liu Jingqin, Xing Sisi, Wang Yue, Shi Xiaoxing, Xu Chunchun, Wang Haiting (Department of Urology, Center Hospital of Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang 277000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of radiotherapy combined with Temsirolimus for mid and late stage kidney cancer. **Methods** Seventy-three patients with mid and late stage renal cell carcinoma were collected and randomly divided into two groups: control group (36 cases) and treatment group (37 cases). The patients of control group were treated with radiation therapy, radiation dose was 200 cgy/day and radiation is given 5 days a week for 5 weeks, total dose irradiation was 5000cgy; patients in the treatment group were treated with intravenous infusion of ticillimerol with 250 ml of sodium chloride solution on the basis of radiotherapy, ticillimerol was given 2 times per week for 5 weeks. The clinical effect and life quality of were evaluated, and the tumor markers were detected; and the appeared side reaction during treatment was recorded of two groups before and after treatment. **Results** The improvement rate and effective rate of treatment group was 32.43% and 72.97% respectively, which were significantly higher than that of control group (13.89% and 41.67%), $P < 0.05$. After treatment, The physical function, role function, emotional function, cognitive function and social function of treatment group patients were significantly improved after treatment, and improvement were obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). The carbohydrate antigens CA125, carcinoembryonic antigen, Ferritin and beta 2-microglobulin were significantly decreased after treatment, and reduction were obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). In addition, several cases in two groups patients suffered from moderate or severe adverse reactions in the process of treatment, the incidence rate of weakness, drowsiness, hair loss, nausea, vomiting, joint pain, liver damage and white blood cells reduce disease were significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Radiotherapy combined with temsirolimus for mid and late stage kidney

cancer could significantly promote the patients' treatment efficiency, improve patients' quality of life, decrease the level of serum tumor markers with less adverse reactions.

[Key words] Kidney neoplasms; Radiotherapy; Immunosuppressive agents

肾癌,又称为肾细胞癌、肾腺癌,是一种起源于肾实质泌尿小管上皮系统的高度异质性的肾实质恶性肿瘤^[1-2]。近年来,已成为仅次于膀胱癌的泌尿系统肿瘤。由于肾癌具有高度异质性、病情隐匿、侵袭性强等特征,多数患者就诊时病情已进展至中晚期^[3-5]。通常情况下,中晚期肾癌患者中肿瘤已侵犯肾包膜,并引起周围组织黏连。因此,中晚期肾癌患者行根治性肾切除或保留肾单位的手术时,难以有效剥离周围组织、肿瘤切除易引发致命性大出血,使得中晚期肾癌的临床治疗成为挑战性课题^[6-7]。本文采用放射疗法联合替西罗莫司治疗中晚期肾癌,在提高治疗有效率、改善患者生活质量、降低毒性作用等方面取得了良好效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 10 月至 2016 年 5 月间于我院就诊的 73 例中晚期肾癌患者。所有患者入选标准如下:①所有患者经 B 超、CT、组织病理学检查,并结合《中国肾细胞癌诊断治疗指南》,确诊为原发性肾癌;②所有患者病情已进展至中晚期,符合 TNM 分期法的Ⅲ~Ⅳ期:可见癌转移、实体瘤病灶直径 ≥ 5 mm;③所有患者 karnofsky 评分均 ≥ 50 分,预期生存期不少于 6 个月;④所有患者入选 2 月内前均未接受放疗、药物靶向治疗。排除标准如下:具有严重心脑血管疾病、肝脏疾病、精神病史的患者;非原发性肾癌、严重感染的患者;具有药物禁忌证、无法耐受放疗的患者。入选时所有患者及其家属均被告知参试内容,并自愿签署参试知情同意书,提交本院伦理委员会审核通过。将入选患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,对照组 36 例,男 22 例,女 14 例,平均年龄 (42.2 ± 9.0) 岁;治疗组 37 例,男 23 例,女 14 例,平均年龄 (42.6 ± 9.1) 岁。两组患者病理分型、TNM 分期、肿瘤直径等一般性临床资料对比,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者采用放射治疗,照射剂量为 200 cGy/d,每周照射 5 d,5 周为一个治疗周期,每个疗程照射总剂量为 5000 cGy。放疗过程中,部分患者出现不同程度的食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应,经及时对症处理后缓解,未影响治疗进展。

在接受放射治疗的同时,治疗组患者用 250 mL 氯

化钠溶液配合静脉滴注替西罗莫司(惠氏制药有限公司,批号:RB5604)治疗,20 mg,每次静脉滴注 60 min,每周 2 次,5 周为 1 个治疗周期。针对治疗组患者治疗过程中出现的食欲减退、恶心、呕吐、疼痛等毒性作用,及时进行对症处理,所有患者均顺利完成治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 在完成 5 周的治疗后,分别对两组患者的临床疗效进行评估,疗效评估标准参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行^[8]:①完全缓解(CR):全部病灶消失、肿瘤标志物水平正常;②部分缓解(PR):可见病灶直径明显变小,未出现新的病灶,肿瘤标志物水平接近正常;③病情稳定(SD):可见病灶直径缩小或未增大,未出现新的病灶,肿瘤标志物水平稳定;④病情进展(PD):可见病灶直径明显增大,出现新的病灶,肿瘤标志物水平明显升高。以 CR + PR 计算治疗显效率,以 CR + PR + SD 计算治疗有效率。

1.3.2 生活质量评估 在治疗前、后,分别对两组患者的生活质量进行评估,评估项目主要包括躯体功能(PF)、角色功能(RF)、情感功能(EF)、认知功能(CF)、社会功能(SF)。每种评估项目均分成 7 个等级,分数为 0~7 分,根据患者表现及自身感受进行等级评估和生活质量评估,最终各项目得分越高表示生活质量越好。

1.3.3 肿瘤标志物水平检测 在治疗前、后,两组患者分别空腹抽取静脉血 5 mL,用于检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、铁蛋白(FER)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等血清肿瘤标志物的含量。血清肿瘤标志物水平的检测均采用化学发光法进行,具体检测方法参照郑百波^[9]的报道。

1.3.4 毒性作用 在治疗过程中,观察并记录两组患者毒性作用发生情况。参照抗癌药物常见毒性作用的分级标准,对两组患者化疗过程中出现的毒性作用情况进行评估。0 度表示无毒性作用发生,Ⅰ度表示有轻微毒性作用发生,Ⅱ度表示有中度毒性作用发生,Ⅲ~Ⅳ度表示有重度毒性作用发生。以中度和重度毒性作用情况计算毒性作用的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计。

计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较 对照组患者接收治疗 5 周后, 有 1 例完全缓解、4 例部分缓解、10 例病情稳定, 治疗显效率 13.89%、治疗有效率 41.67%; 而治疗组患者有 1 例完全缓解、11 例部分缓解、15 例病情稳定, 治疗显效率 32.43%、治疗有效率 72.97%; 治疗有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者生活质量的比较 治疗前, 两组患者的 PF、RF、EF、CF、SF 功能评分均差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 5 周, 与治疗前相比, 两组患者的 PF、RF、EF、CF、SF 功能评分均显著升高 ($P < 0.05$); 但治疗组患者各功能项目评分均明显高于对照组患者 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者肿瘤标志物水平的比较 治疗前, 两组患者血清肿瘤标志物 NSE、CA125、CEA、FER、 β 2-MG 的水平均差异无统计学意义。治疗后, 两组患者的血清肿瘤标志物水平均明显降低 ($P < 0.05$); 但治疗组患者 NSE、CA125、CEA、FER、 β 2-MG 的水平均明显低于对照组患者 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者临床疗效的比较[例 (%)]

组别	例数	完全 缓解	部分 缓解	病情 稳定	疾病 进展	完全缓解 + 部分缓解	完全缓解 + 部分缓解 + 病情稳定
对照组	36	1 (2.78)	4 (11.11)	10 (27.78)	21 (58.33)	5 (13.89)	15 (41.67)
治疗组	37	1 (2.70)	11 (29.73)	15 (40.54)	10 (27.03)	12 (32.43)	27 (72.97)
χ^2 值						3.512	4.317
P 值						0.061	0.038

2.4 不良反应的比较 在治疗过程中, 两组患者出现的严重不良反应主要表现为疲弱、困倦、腹泻、脱发、恶心呕吐、关节疼痛、肝损伤、白细胞减少症等。对两组患者各项不良反应发生率进行比较, 结果显示: 治疗组患者中疲弱、困倦、脱发、恶心呕吐、关节疼痛、肝损伤、白细胞减少症等不良反应发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而治疗组患者中腹泻的发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

替西罗莫司是雷帕霉素的一种可溶性酯化衍生

表 2 两组患者治疗前后生活质量的比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	PF				RF				EF				CF				SF			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	36	2.31 $\pm$ 0.98	3.34 $\pm$ 0.87	2.136	0.031	1.46 $\pm$ 0.38	2.69 $\pm$ 0.45	2.241	0.037	1.54 $\pm$ 0.21	2.87 $\pm$ 0.31	1.992	0.041	1.63 $\pm$ 0.15	2.71 $\pm$ 0.23	2.154	0.030	2.06 $\pm$ 0.68	3.63 $\pm$ 0.48	2.124	0.031
治疗组	37	2.37 $\pm$ 1.04	5.14 $\pm$ 0.88	2.870	0.009	1.47 $\pm$ 0.41	4.18 $\pm$ 0.34	2.861	0.009	1.47 $\pm$ 0.37	5.04 $\pm$ 1.13	2.214	0.023	1.57 $\pm$ 0.24	4.84 $\pm$ 0.18	2.981	0.008	2.17 $\pm$ 0.72	5.54 $\pm$ 1.08	2.231	0.035
t 值		2.001	2.265			2.152	2.572			1.941	2.124			1.942	2.112			2.061	2.561		
P 值		0.418	0.026			0.365	0.018			0.519	0.031			0.532	0.037			0.413	0.029		

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE (μg/L)				CA125 (u/mL)				CEA (μg/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	36	22.17 ± 2.58	19.33 ± 2.04	2.133	0.032	39.73 ± 2.98	34.68 ± 1.99	2.275	0.035	6.78 ± 1.04	4.26 ± 1.31	1.979	0.038
治疗组	37	24.36 ± 2.89	14.76 ± 3.14	2.125	0.039	40.13 ± 3.47	25.33 ± 2.38	2.874	0.007	6.92 ± 1.25	3.63 ± 0.24	2.014	0.031
t 值		1.214	2.145			1.155	2.334			1.781	2.213		
P 值		0.105	0.021			0.217	0.023			0.362	0.024		
组别	例数	FER (μg/L)				β2-MG(μg/mL)							
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值				
对照组	36	524.75 ± 53.64	397.43 ± 52.15	2.061	0.026	2.56 ± 0.36	1.92 ± 0.14	2.114	0.034				
治疗组	37	523.75 ± 54.24	219.89 ± 51.34	2.231	0.038	2.63 ± 0.41	1.16 ± 0.21	3.511	0.005				
t 值		1.051	2.112			1.104	2.461						
P 值		0.162	0.037			0.197	0.016						

表 4 两组患者不良反应发生率的比较[例(%)]

组别	例数	虚弱	嗜睡	腹泻	脱发	恶性	关节痛	肝损伤	白细胞减少
对照组	36	8(22.22)	4(11.11)	5(13.89)	6(16.67)	5(13.89)	6(16.67)	4(11.11)	9(25.00)
治疗组	37	2(5.41)	1(2.70)	6(16.22)	2(5.41)	2(5.41)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)
χ^2 值		4.365	4.001	0.077	4.122	4.781	4.104	4.365	4.814
<i>P</i> 值		0.037	0.042	0.782	0.035	0.028	0.043	0.037	0.024

物,被认为在抗癌、免疫调节、抗帕金森症等方面发挥作用。替西罗莫司的作用靶点与雷帕霉素一致,主要作用于雷帕霉素靶蛋白(mTOR),从而参与mTOR 信号通路的调节^[10-12]。替西罗莫司能够与细胞蛋白FKBP-12 结合,进而与 mTOR 复合体相互作用,抑制 mTOR 复合体的活化,进而抑制核糖体 S6 激酶的磷酸化、翻译起始因子 4E 的活化等过程,从而抑制 mRNA 的翻译起始、调节细胞增殖过程^[13]。替西罗莫司是首个被美国 FDA 批准用于转移性肾细胞癌治疗的 mTOR 抑制剂,目前主要用于晚期肾癌的临床治疗。

本组采用放疗联合替西罗莫司的治疗方案用于中晚期肾癌的临床治疗,在改善患者病情、提高患者生活质量、改善患者血清肿瘤标志物水平等方面取得了良好效果,而且不良反应发生率较低。与对照组相比,采用放疗联合替西罗莫司治疗方案的治疗组患者的治疗显效率为 32.43%、治疗有效率高达 72.97%,均显著高于对照组患者($P<0.05$);在两组患者的生活质量评估中,治疗组患者的躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能、社会功能等功能项目的评分在接受治疗后均明显改善,且改善程度明显优于对照组患者($P<0.05$);而且,两组患者的血清肿瘤标志物水平的检测结果显示:治疗组患者的NSE、CA125、CEA、FER、 β 2-MG 等血清肿瘤标志物的含量在治疗后均明显改善,且显著低于对照患者的相应指标($P<0.05$);此外,在治疗过程中,两组患者均有数例出现中度或重度不良反应,但治疗组患者中出现疲弱、困倦、脱发、恶心呕吐、关节疼痛、肝损伤、白细胞减少症等不良反应的发生率均显著低于对照组患者。

总之,放疗联合替西罗莫司的治疗方案用于中晚期肾癌的临床治疗,不仅能够显著改善患者病情、提高患者生活质量,而且具有不良反应发生率低的特点,值得临床应用。

参考文献

[1] MISAKO N,GEETIKA K,EMAN A,et al. The role of molecular profiling in the diagnosis of papillary renal cell cancer presenting as cancer of unknown primary[J]. Clin Genitourin Cancer,2016,15(4):1741-1749.

[2] 陈锐,周桥. 肾细胞癌的病理诊断与研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志,2016,21(3):164-169.

[3] 刘阳,程涛. 多层螺旋 CT 增强扫描对肾癌亚型的诊断价值[J]. 中国临床保健杂志,2013,16(2):150-152.

[4] SCHMIDT LS,LINEHAN WM. Genetic predisposition to kidney cancer[J]. Semin Oncol,2016,43(5):1045-1051.

[5] 张涛,阿力木·热合曼,张云宇,等. miR-451 在肾癌患者血清中的异常表达及其临床意义[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(6):599-601.

[6] 沙键,邴俊生,李立,等. 肾细胞癌患者手术治疗的预后分析[J]. 实用癌症杂志,2015,30(1):124-126,132.

[7] 惠丽娜,范开席,徐忠法. 肾细胞癌的治疗方法及应用现状[J]. 山东医药,2015,58(14):102-103.

[8] SCHWARTZ LH,SEYMOUR L,LITIÈRE S,et al. RECIST 1.1 -Standardisation and disease specific adaptations;Perspectives from the RECIST Working Group[J]. Eur J Cancer,2016,62:138-145.

[9] 郑百波. 浅谈检测肿瘤标志物的方法[J]. 中国医药指南,2012,10(15):537-539.

[10] TERESA C,FERRERI,ANDRES JM,et al. m-TOR inhibitors and their potential role in haematological malignancies[J]. Brit J Haematol,2017,177(5):684-702.

[11] JIA GH,AROOR AR,MARTINEZ-LEMUS LA. Invited Review: over-nutrition, mTOR signaling and cardiovascular diseases[J]. Am J Physiol-Reg I,2014,307(10):1198.

[12] 赵艳艳,梁旭华,何念武,等. 替罗莫司的制备及其抗肿瘤活性研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2016,43(5):824-828.

[13] KHAN KH,YAP TA,YAN L. Targeting the PI3K-AKT-mTOR signaling network in cancer[J]. Chin J Cancer,2013,12(5):253-265.

(收稿日期:2017-07-20)