

· 论著 ·

索拉非尼和舒尼替尼一线治疗对转移性肾癌患者免疫功能影响

冯炜红*

天津北辰医院肿瘤科 (天津 300000)

【摘要】目的 探讨索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌(mRCC)患者的临床疗效及其对免疫功能的影响。**方法** 回顾性分析2018年2月至2019年2月于我院进行治疗的150例mRCC患者的临床资料,依据治疗方案将其分为索拉非尼组和舒尼替尼组,各75例。比较其临床疗效、不良反应发生率、随访期间生存情况及治疗前后肿瘤标志物以及免疫功能指标的含量变化。**结果** 治疗后,两组外周血AFP、HF、CEA、CA199含量均显著降低($P<0.05$),IgA、IgG、IgM含量均显著增加($P<0.05$);舒尼替尼组血小板下降和中性粒细胞下降的发生率明显高于索拉非尼组($P<0.05$);两组疾病进展率和6个月、12个月、24个月生存率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 索拉非尼和舒尼替尼治疗mRCC均有较好的临床效果,可有效改善患者抗肿瘤免疫抑制状态,增强患者抗肿瘤免疫功能。

【关键词】索拉非尼; 舒尼替尼; 转移性肾癌; 免疫功能

【中图分类号】R692; R737.11

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.025

Effects of Sorafenib and Sunitinib First-line Treatment on Immune Function of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

FENG Wei-hong*.

Oncology Department of Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300000, China

Abstract: *Objective* To investigate the clinical efficacy of sorafenib and sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic kidney cancer (mRCC) and the effect on their immune function. *Methods* Clinical data of 150 patients with mRCC treated in our hospital from February 2018 to February 2019 were retrospectively analyzed, and they were divided into sorafenib group and sunitinib group according to treatment regimen, with 75 cases in each group. The clinical efficacy, incidence of adverse reactions, survival during follow-up and changes of tumor markers and immune function indexes before and after treatment were compared. *Results* After treatment, the contents of AFP, HF, CEA and CA199 in peripheral blood of both groups were significantly decreased ($P<0.05$), while the contents of IgA, IgG and IgM were significantly increased ($P<0.05$). The incidence of thrombocytopenia and neutropenia in sunitinib group was significantly higher than that in sorafenib group ($P<0.05$). There were no significant differences in disease progression rate and survival rate at 6, 12 and 24 months between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion* Both sorafenib and sunitinib have good clinical effect in the treatment of mRCC, which can effectively improve the anti-tumor immunosuppression status and enhance the anti-tumor immune function of patients.

Keywords: Sorafenib; Sunitinib; Metastatic Kidney Cancer; Immune Function

肾癌(RCC)是我国常见的泌尿系统恶性肿瘤,起源于近曲小管,通常以多个基因突变为特征^[1]。由于该病临床症状大多不明显,无症状肾癌患者的发现率在逐年升高,约30%的患者在诊断时出现转移性疾病,其中远处转移最常发生的部位是淋巴结、肺、骨、脑等器官^[2]。当肾癌发生远处转移时或出现血尿、腰痛、腹部肿块典型肾癌三联征时提醒患者已经进入癌症晚期、生活质量低、预计生存期短。晚期肾癌患者外科手术疗效差,仅能起到减瘤的作用,且对化疗不敏感^[3]。有学者指出在关键部位阻断肿瘤血管生成的信号传导通路可达到抑制肿瘤血管生成的目的,从而遏制肿瘤生长发展,故分子靶向药物治疗的临床研究逐步展开^[4]。国内外研究^[5]表明,分子靶向药物治疗在转移性肾癌(mRCC)患者中有较好的应用疗效,尤其是索拉非尼、舒尼替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂临床效果显著,已成为治疗mRCC的一线靶向治疗药物^[6]。索拉非尼已被证实有广泛的抗瘤作用,并且是第一个分子靶向药物作用于mRCC的治疗^[7];舒尼替尼半衰期较差,可有效延长患者的疾病无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[8]。本研究主要对索拉非尼和舒尼替尼在mRCC患者中的临床疗效进行分析比较,以期能为临床用药提供参考,分析结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年2月至2019年2月于我院进行治疗的150例mRCC患者的临床资料。

纳入标准:均符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册》(2014版)^[9]中相关诊断标准,且经病理学检查证实为mRCC;预计生存期>3个月;入组前6个月未接受过其他辅助治疗;年龄≥18岁;临床资料完整者。排除标准:肝肾功能严重障碍者;凝血功能障碍者;合并严重心脑血管疾病者;对本研究涉及药物存在禁忌症者。依据治疗方案将150例mRCC患者分为索拉非尼组和舒尼替尼组,各75例。索拉非尼组男47例,女28例;年龄19~78岁,平均年龄(59.78±4.89)岁;组织类型:透明细胞癌患者61例,非透明细胞癌患者14例;Fuhrman分级:Ⅱ级38例,Ⅲ级25例;Ⅳ级12例。舒尼替尼组男46例,女29例;年龄20~79岁,平均年龄(60.16±5.13)岁;组织类型:透明细胞癌患者60例,非透明细胞癌患者15例;Fuhrman分级:Ⅱ级39例,Ⅲ级24例;Ⅳ级12例。两组性别、年龄等一般资料比较无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 索拉非尼组给予甲苯磺酸索拉非尼片(北京亚宝生物药业有限公司,国药准字H20213293)口服治疗,400mg/次,2次/d。舒尼替尼组给予苹果酸舒尼替尼胶囊(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20193407)口服治疗,50mg/次,1次/d,用药4周后停药两周,6周为一个周期。两组患者均连续给药3个月,当出现不良反应时,适当减轻药量或停止用药,当不良反应减轻后可重复用药。患者开始靶向治疗后每个月至门诊复查,对于未来复查的患者进行电话随访,获取患者生存信息,随访时间为两年。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。参考实体瘤疗效评价标准^[10]进行评

【第一作者】冯炜红,女,主治医师,主要研究方向:实体肿瘤的治疗。E-mail: fwh852652@163.com

【通讯作者】冯炜红

估, 可分为: 完全缓解(CR): 所有靶病变全部消失, 所有病理性淋巴结短径均<10mm; 部分缓解(PR): 基线靶病变直径综合缩小≥30%; 疾病稳定(SD): 缩小未达到PR或增加未达PD; 疾病进展(PD): 靶病变直径总和增加≥20%且靶病变直径总和绝对值增加>5mm。出现1个或多个病灶。(2)肿瘤标志物。统计比较两组治疗前后外周血甲胎蛋白(AFP)、H亚基铁蛋白(HF)、癌胚抗原(CEA)和癌抗原199(CA199)含量变化。(3)免疫功能。统计比较两组治疗前后外周血体液免疫指标免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)和免疫球蛋白M(IgM)变化。(4)不良反应发生情况。(5)生存状况。统计比较两组患者随访期间疾病进展率和生存率。

1.4 统计学方法 研究数据选用统计学软件SPSS 19.0分析和处理, 治疗前后肿瘤标志物、免疫指标等资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用t检验; 临床疗效、不良反应发生情况和生存情况用率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以($P<0.05$)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 索拉非尼组治疗总有效率为80.0%, 舒尼替尼组治疗总有效率为78.7%, 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

表2 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较

组别	AFP(ng/mL)		HF(μg/mL)		CEA(ng/mL)		CA199(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
索拉非尼组(n=75)	487.49±34.18	310.15±17.49 [*]	2.77±0.53	1.46±0.33 [*]	151.17±20.41	81.13±10.25 [*]	319.27±25.49	246.18±17.02 [*]
舒尼替尼组(n=75)	484.57±38.79	305.54±19.33 [*]	2.81±0.49	1.51±0.40 [*]	148.36±19.97	78.11±11.45	321.06±24.78	250.03±15.22 [*]
t	0.489	1.532	0.480	0.835	0.852	1.702	0.436	1.460
P	0.626	0.128	0.632	0.405	0.396	0.091	0.663	0.146

注: 与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后免疫功能比较(g/L)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
索拉非尼组(n=75)	2.30±0.34	2.85±0.37 [*]	10.89±1.75	15.24±2.16 [*]	1.04±0.13	1.78±0.22 [*]
舒尼替尼组(n=75)	2.32±0.36	2.83±0.40 [*]	10.61±1.69	15.10±2.42 [*]	1.03±0.16	1.81±0.25 [*]
t	0.350	0.318	0.997	0.374	0.420	0.780
P	0.727	0.751	0.321	0.709	0.675	0.437

注: 与治疗前比较, ^{*} $P<0.05$

表4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应	索拉非尼组(n=75)	舒尼替尼组(n=75)	χ^2	P
手足综合征	51(68.0)	57(76.0)	1.191	0.275
腹泻	30(40.0)	25(33.33)	0.718	0.397
乏力	23(30.7)	30(40.0)	1.430	0.232
皮疹	13(17.3)	11(14.7)	0.198	0.656
血小板下降	7(9.3)	26(34.7)	14.025	0.000
中性粒细胞下降	6(8.0)	24(32.0)	13.500	0.000
肝功能异常	9(12.0)	11(14.7)	0.231	0.631
贫血	8(10.7)	11(14.7)	0.542	0.461

表5 两组随访期间生存情况比较[n(%)]

组别	2年疾病进展率	6个月生存率	12个月生存率	24个月生存率
索拉非尼组(n=75)	33(44.0)	64(85.3)	53(70.7)	38(50.7)
舒尼替尼组(n=75)	30(40.0)	66(88.0)	60(80.0)	36(48.0)
χ^2	0.246	0.231	1.758	0.107
P	0.620	0.631	0.185	0.744

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率
索拉非尼组(n=75)	0	21(28.0)	39(52.0)	15(20.0)	60(80.0)
舒尼替尼组(n=75)	0	22(29.3)	37(49.3)	16(21.3)	59(78.7)
χ^2					0.041
P					0.840

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较 治疗前, 两组外周血AFP、HF、CEA、CA199含量比较无明显差异($P>0.05$), 治疗后, 两组外周血AFP、HF、CEA、CA199含量均显著降低($P<0.05$), 但组间比较无明显差异($P>0.05$), 见表2。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能比较 治疗前, 两组IgA、IgG、IgM含量比较无明显差异($P>0.05$), 治疗后, 两组IgA、IgG、IgM含量均显著增加($P<0.05$), 但组间比较无明显差异($P>0.05$), 见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 舒尼替尼组血小板下降和中性粒细胞下降的发生率分别为34.7%、32.0%, 明显高于索拉非尼组9.3%、8.0%($P<0.05$), 见表4。

2.5 两组随访期间生存情况比较 随访的两年时间内, 两组的疾病进展率和6个月、12个月、24个月生存率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表5。

3 讨论

RCC为泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率约占所有肾脏恶性肿瘤的78%~92%, 且近年来发病率还在逐年攀升。目前, 大部分患者经过手术切除治疗后可痊愈, 但针对部分确诊时癌细胞就已发生转移的患者, 手术治疗效果不理想, 尽管经过手术切除治疗也有可能发展成为mRCC, 由于mRCC对放、化疗抵抗, 故主要采靶向治疗^[11]。近些年来随着人们的深入研究, 发现mRCC的发病机制主要与VHL基因相关, 当该基因出现异常会刺激缺氧诱导因子扩增、活化, 进而刺激血管内皮生长因子等下游产物过剩, 促进了癌细胞的扩散^[12]。因而临床多对VHL相关基因进行靶向治疗, 并取得了良好的治疗效果。

索拉非尼和舒尼替尼均为多靶点酪氨酸激酶抑制剂。索拉非尼的作用机制为阻断Raf激酶、抑制肿瘤血管生成。Raf激酶可通过活化Raf/MEK/ERK信号传导途径刺激细胞增殖分化, 索拉非尼对Raf激酶有抑制作用, 可通过降低其活性延缓肿瘤发生、发展进程; 此外, 索拉非尼还可通过破坏多种酪氨酸受体、杀死VEGFR和PDGFR阻碍肿瘤新生血管生成和抑制肿瘤细胞的生长, 故索拉非尼具有双重抗肿瘤作用^[13-14]。舒尼替尼可抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体和其它具有直接抗肿瘤和抗血管生成活性的TKRs, 自应用于临床以来效果显著。

(下转第68页)

孕三烯酮属于人工合成19-去甲睾酮甾体类药物，其药物活性无需依赖代谢产物，该药可直接作用于异位子宫内膜及子宫内膜细胞受体，发挥较强的抗雌激素、抗孕激素活性，进而促进异位子宫内膜及子宫内膜萎缩；还能通过抑制垂体分泌FSH、LH，有效下调机体自身雌激素及孕激素分泌，利于刺激异位子宫内膜细胞凋亡，促进子宫内膜异位病灶消失、改善临床症状^[7]。米非司酮是一种抗孕酮药物，可与子宫内膜孕酮受体结合阻断孕酮生物活性，促进子宫内膜退化；还可与下丘脑、垂体孕酮受体结合，能抑制FSH、LH分泌，抑制卵泡发育，下调雌激素水平，可促进闭经、加速子宫内膜异位病灶萎缩^[8]。有研究显示^[9]，相较单纯腹腔镜手术，联合药物治疗EMT合并不孕症可取得更好疗效。本文显示，B组治疗后盆腔疼痛消失、盆腔肿块消失、排卵恢复及月经恢复时间均短于A组，总有效率高于A组，说明米非司酮在促进EMT患者腹腔镜术后恢复、提高疗效方面更具优势。研究指出^[10]，相较孕三烯酮，米非司酮对孕激素受体竞争效应更强，但对患者排卵功能抑制较轻，规范治疗下，对患者月经周期影响小，更适合具有生育需求的患者，支持本文结果。

EMS属于性激素依赖性疾病，患者卵巢功能紊乱引起FSH、LH、E₂等性激素分泌紊乱，而子宫内膜作为雌激素、孕激素靶组织存在相应激素受体，性激素水平异常可引起相应靶器官一系列生理及病理改变^[11]。本文发现，B组治疗后血清FSH、LH、E₂水平低于A组，提示米非司酮可更好地调节卵巢功能，与陈媛媛等^[12]报道一致。本研究中，2组各副反应发生率及总发生率比较均无明显差异，提示2种药物在安全性方面相当。IVF-ET是重度内异症、高龄不孕患者首选辅助生殖治疗手段，其开展前通常进行3~6个月长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)预处理以提高妊娠成功率，但长时间应用GnRH-a成本较高，且患者因低雌激素带来的绝经期症状、骨密度丢失等副反应风险较高^[13]。许伟标等^[14]研究发现，采用孕三烯酮预处理+长效方案控制性排卵对改善IVF-ET患者优质胚胎率有积极意义，且临床妊娠率、流产率与常规长方案降调节、超长方案降调节无明显差异。本文显示，A组与B组IVF-ET妊娠率、妊娠者分娩率比较均无明显差异，说明孕三烯酮、米

非司酮预处理对IVF-ET结局影响相当。研究认为^[15]，在IVF-ET周期中应用口服避孕药预处理对控制患者促排卵时间、方便医务人员安排不孕患者进周期的时间、降低卵巢功能性囊肿形成方面具有一定优势，但对助孕结局影响不大，支持本文结果。

综上所述，孕三烯酮、米非司酮在EMS合并不孕症腹腔镜术后治疗均有较好疗效，且米非司酮在促进早期恢复、提高临床疗效、调节卵巢功能方面效果更据优势，但二者药物副反应及对IVF-ET结局影响相当。

参考文献

- [1]中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.
- [2]徐晓航,陈圆辉,张翠莲.盆腔子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后体外受精-胚胎移植妊娠结局影响因素[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39(4):274-278.
- [3]付义霞,夏良斌.临床常用子宫内膜异位症药物治疗利弊的研究进展[J].实用医学杂志,2016,32(21):3625-3628.
- [4]刘慧颖,韦颖颖,高颖,等.两种药物辅助腹腔镜手术对中重度子宫内膜异位症合并不孕患者妊娠率、实验室指标及不良反应的影响[J].河北医药,2017,39(21):3265-3267.
- [5]邱春萍,曹爱娥.腹腔镜手术对子宫内膜异位症合并不孕症患者的妊娠结局影响[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(1):39-41.
- [6]徐健英,罗英,曲仕浩,等.子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后IVF-ET妊娠结局影响因素分析[J].生殖医学杂志,2018,27(6):540-544.
- [7]苏惠文,黄浩,李新红,等.妇科千金胶囊辅助孕三烯酮对子宫内膜异位症患者性激素和血管新生因子的影响[J].中国计划生育杂志,2020,28(2):180-183,188.
- [8]黄镇乐,宁艳,彭小鹏,等.米非司酮治疗对子宫内膜异位症患者腹腔液VEGF、IL-6、CA199表达的影响[J].中国医师杂志,2018,20(4):598-600.
- [9]李焱,张震宇,刘崇东.子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后药物治疗妊娠结局分析[J].实用妇产科杂志,2015,31(1):53-56.
- [10]汪洋.米非司酮与孕三烯酮对子宫内膜异位症患者术后性激素水平和妊娠率的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1849-1851.
- [11]朱芳,黄向华,官心鹏.TCDD对孕酮受体亚型的调节及与EMS发病的相关性[J].河北医药,2016,38(9):1409-1411.
- [12]陈媛媛,卢占斌,李维玲,等.米非司酮用于子宫内膜异位症手术患者的临床效果及对妊娠情况的影响[J].检验医学与临床,2016,13(23):3417-3419.
- [13]王天琪,孙振高,杨毅,等.高龄IVF患者应用黄体期促排卵方案与GnRH-a超短方案的助孕结局比较[J].中国现代医学杂志,2017,27(26):61-65.
- [14]许伟标,蔡晶,杨桂华.孕三烯酮预处理对子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J].生殖医学杂志,2017,26(8):835-837.
- [15]吴重聪,雷萍,阮永铭,等.体外受精-胚胎移植中口服避孕药预处理对超排卵和妊娠结局影响的研究[J].中华男科学杂志,2012,18(7):623-626.

(收稿日期: 2021-07-23)

(上接第54页)

但该药物半衰期长，细胞毒性的积聚导致部分患者无法耐受药物的不良反应，中途需减轻药物用量或中断治疗^[15]。对于索拉非尼和舒尼替尼的临床疗效，国内外大量临床研究^[16]结果显示，索拉非尼和舒尼替尼对mRCC的疾病控制率均较好，可有效延长患者的PFS和OS，本研究主要对二者的效果进行观察比较。

本研究结果显示，两组治疗总有效率均较好，两组的疾病进展率和6个月、12个月、24个月生存率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，表明索拉非尼和舒尼替尼疗效相近，均能取得较高的疾病控制率，改善患者的生存情况。治疗后，两组外周血AFP、Hb、CEA、CA199含量均显著降低($P<0.05$)，IgA、IgG、IgM含量均显著增加($P<0.05$)，但组间比较均无明显差异($P>0.05$)；表明索拉非尼和舒尼替尼均可有效改善患者抗肿瘤免疫抑制状态和免疫功能。治疗期间，舒尼替尼组血小板下降和中性粒细胞下降的发生率明显高于索拉非尼组($P<0.05$)，表明相较于舒尼替尼，索拉非尼的血液毒性较低。因此对于使用舒尼替尼治疗的mRCC患者应加强患者的血常规监测，以便于及时应对突发事件。

综上所述，索拉非尼和舒尼替尼治疗mRCC的临床疗效相近，均有较好的疾病控制率，可有效改善患者生存情况和免疫功能；但应用索拉非尼治疗血液毒性相对较小。

参考文献

- [1]袁树芳,吕衡,沈宇宙,等.肾细胞癌甲状腺转移一例及文献复习[J].罕少疾病杂志,2020,27(2):44-46.
- [2]陈琼,郑荣寿,张韶凯,等.2015年中国肾及泌尿系统其他癌发病死亡情况分析[J].中华肿瘤杂志,2020,42(12):1001-1006.

- [3]王媛,吴英,董丽,等.转移性肾癌的治疗新进展[J].临床误诊误治,2018,31(2):114-116.
- [4]陈卫东,刘怀民,张凤仙,等.分子靶向药物治疗转移性肾细胞癌的疗效及对患者生活质量的影响[J].癌症进展,2018,16(8):79-82.
- [5]Hahn A W, Klaassen Z, Agarwal N, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis[J]. Eur Urol Oncol, 2019, 2(6):708-715.
- [6]蔡文,周立新,黄吉炜,等.索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(5):384-389.
- [7]胡媛,耿倩倩,樊扬威,等.索拉非尼治疗转移性肾癌的疗效与安全性观察[J].现代肿瘤医学,2019,276(18):117-121.
- [8]方欢,陈成龙,郭强,等.舒尼替尼2/1方案与4/2方案治疗转移性肾癌临床研究Meta分析[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(9):59-71.
- [9]那彦群.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册:2014版[M].北京:人民卫生出版社,2014:37-45.
- [10]Hodi F S, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified response evaluation criteria in solid tumors(imRECIST): Refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(9):850-858.
- [11]刘尚文,李文刚,周大庆,等.肾髓质癌肝转移1例并文献复习[J].罕少疾病杂志,2015,22(3):47.
- [12]王雨生,双卫兵.转移性肾细胞癌靶向治疗进展[J].海南医学院学报,2019,242(19):78-81.
- [13]周鑫,王禾.索拉非尼用于高危局部进展性肾细胞癌术后辅助治疗方案的探讨[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(3):75-78.
- [14]王晓琴,高慧,刘静静,等.索拉非尼与舒尼替尼对转移性肾细胞癌患者的近远期疗效及预后影响因素分析[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(12):65-68.
- [15]刘畅,张宁.从VEGF和sVEGFR2探究分子靶向药物舒尼替尼治疗转移性肾癌的机制[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(4):66-70.
- [16]姚家喜,胡晓轶,朱延军,等.舒尼替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效评估和比较[J].中国临床医学,2018,133(3):13-18.

(收稿日期: 2021-07-16)