

肾细胞癌新辅助靶向治疗的不良反应及其防治

王清海 石冰冰* 李永强

中国医学科学院北京协和医院泌尿外科 (北京 100730)

【摘要】肾细胞癌靶向药物主要有索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、贝伐珠单抗(联合 IFN- α)、替西罗莫司、依维莫司及最近批准的阿西替尼,肾癌术前新辅助治疗和术后辅助治疗极大改善了进展期或转移性肾癌患者的预后。与此同时,靶向治疗药物也会引起手足皮肤反应、高血压、乏力、消化道反应等药物相关性不良反应。因此临床中及时发现并采取有效干预措施,对改善患者生活质量和提高靶向治疗效果尤为重要。

【关键词】肾细胞癌;新辅助治疗;靶向治疗;不良反应

【中图分类号】R737.11;R730.53

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.012

Adverse Reactions and Management of Targeted Therapy for Renal Cell Carcinoma

Wang Qing-hai, Shi Bing-bing, Li Yong-qiang. Dept. of Urology, PUMCH Hospital, CAMS&PUMC, Beijing 100730, China

【Abstract】The targeted agents for the treatment of renal cell carcinoma include sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab (in combination with interferon alpha), temsirolimus, everolimus and recently approved axitinib. As the neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma before surgery and adjuvant therapy greatly improved the prognosis of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma. At the same time, the adverse reactions caused by the targeted therapy can result in hand-foot skin reaction (HFSR), hypertension, fatigue, gastrointestinal reactions, et al. It is very important to manage the adverse events not only to improve the therapeutic efficacy but also to improve the quality of life for patients.

【Key words】renal cell carcinoma; neoadjuvant therapy; targeted therapy; adverse reactions.

肾细胞癌(RCC)是肾脏最常见的肿瘤。自2005年美国FDA批准索拉非尼用于治疗晚期肾细胞癌以来,对于晚期肾细胞癌的治疗方面发生了划时代的巨变,揭开了晚期肾细胞癌靶向治疗的序幕。近年来,先后批准了索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司、贝伐珠单抗、依维莫司、帕唑帕尼、阿西替尼等用于临床进行晚期肾细胞癌的治疗^[1]。与此同时,如何防治相关不良反应成为一个新的挑战。

1 肾细胞癌靶向药物分类

1.1 酪氨酸激酶抑制剂

多靶点酪氨酸激酶抑制剂包括索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、阿西替尼等,是目前应用最

多的肾细胞癌靶向药物,其主要的不良反应是消化道反应、皮肤毒性反应和乏力等,这些不良反应一般为轻到中度。TARGET试验(Treatment Approaches in RCC Global Evaluation Trial)中索拉非尼的不良反应主要为腹泻、皮疹、乏力及手足皮肤反应(掌跖红肿、感觉异常)。因不良反应导致试验终止的患者在索拉非尼组中占10%,而在安慰剂组中占8%^[2]。导致试验终止的主要事件包括全身的、胃肠道的、皮肤的或肺脏的严重不良反应。药物减量在索拉非尼组占13%,而安慰剂组占3%($P=0.001$)^[3]。剂量中断索拉非尼组(大多数为掌跖红肿、感觉异常、皮疹、

*通信作者:石冰冰 E-mail: shibbpumch@126.com

腹泻)占21%,而安慰剂组占6%($P=0.001$)。心脏毒性包括高血压和心肌缺血。研究发现服用索拉非尼患者中17%发生了不同程度的高血压,4%为3度高血压,而在安慰剂组仅有2%的患者出现高血压表现^[4]。心肌缺血在索拉非尼组中占3%,而安慰剂组中<1%,并且,大部分的不良反应都会在治疗早期出现。出血为较严重的不良反应,严重时威胁生命。另外,肝毒性也逐渐被认识,接受帕唑帕尼治疗的病人中丙氨酸转氨酶(ALT)升高者占14%,高胆红素血症发生率3%。所以要注意药物性肝炎的发生^[5]。

1.2 抗血管内皮生长因子单克隆抗体

贝伐珠单抗被批准用于多种恶性肿瘤,在肾细胞癌的治疗中,一般联合干扰素($INF-\alpha$)应用。其不良反应主要为消化道反应,也可出现乏力、头痛。蛋白尿是贝伐珠单抗+ $INF-\alpha$ 治疗的一种特殊不良反应,发生率为0.7%~38%^[6]。较严重的不良反应包括消化道穿孔、出血和心血管不良事件,虽然不常见,但应引起重视。

1.3 mTOR抑制药

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,mTOR抑制药除了通过抑制mTOR信号抗肿瘤作用外,还具有抑制血管生成作用,主要抑制缺氧诱导因子HIF-1的转录,减少对血管相关生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)等的刺激,从而达到抑制肿瘤血管生成的作用。用于肾细胞癌治疗的mTOR抑制药有替西罗莫司和依维莫司两种。

由于mTOR抑制药有免疫抑制的作用,所以替西罗莫司和依维莫司有感染相关的不良反应,包括咽炎、鼻炎、尿路感染、毛囊炎、上呼吸道感染、肺炎等,也有依维莫司治疗相关的曲霉菌病、念珠菌病和再发乙型肝炎的报道^[7]。mTOR抑制药治疗相关性肺炎的发生率可以>1/4^[8]。与代谢相关的高血糖、高胆固醇血症应引起重视,其它不良反应包括口腔溃疡、疲劳感、皮疹、贫血等^[9]。

2 靶向药物常见不良反应和处理

2.1 皮肤毒性反应

由于作用机制不同,各种药物的不良反应也具有较大的差异,肾癌靶向药物引起的皮肤毒性反应,多见于酪氨酸激酶抑制药,主要包括皮疹、手足皮肤反应及黏膜炎/口腔炎。

2.1.1 手足皮肤反应 手足皮肤反应(HFSR)是靶向治疗的最常见不良反应,如TARGET试验^[2]中索拉非尼治疗组发生率为30%,另外舒尼替尼治疗组的发生率为20%,贝伐单抗与替西罗莫司未观察到此类不良反应。手足皮肤反应(HFSR)大多发生在其它症状出现之前,影响到手足的一系列症状,表现为皮肤触痛与感觉异常,出现红斑、水疱、过度角化、皮肤干裂、硬结下大水疱,通常水疱中无水及脱屑、脱皮。HFSR通常是双侧发生,症状常常同时或接连发生,手足的受力区往往症状更严重,与通常化疗引起的手足皮肤反应不同,一般用药2周后达到最严重后会逐渐减轻,疼痛感一般6~7周会有明显减轻或消失。而3/4级手足皮肤反应的症状明显,表现为痛感强烈,皮肤功能丧失,但比较少见,舒尼替尼与索拉非尼发生率分别为5%和6%。1/2度HFSR可继续原用药剂量,同时采取一些必要的支持治疗,都能够控制在0/1度,因此不需要停药或减量。而3/4度则需要减量或停药^[10]。HFSR的局部处理包括保守治疗,如干燥可以使用保湿药物,出现瘙痒可以应用不同的洗液或香波。具体方法:加强皮肤护理,避免继发感染;避免压力或摩擦;使用润肤霜或润滑剂;局部使用含尿素、皮质类固醇乳液或润滑剂;如果需要则使用抗真菌药或抗生素治疗;推荐10%的尿素软膏或双氟可龙戊酸酯。对于皮疹的患者应避免长期局部使用类固醇治疗,因为它增加了局部感染的风险。

2.1.2 黏膜炎/口腔炎 口腔疼痛、黏膜过敏和吞咽困难是常见的口腔症状,服药几周后患者可能变成特异味类型。通常症状明显的患者需要积极处理,包括口腔的护理,避免辛辣或较咸的食物;甜食通常耐受良好,通常需要局部使用麻醉剂和抗酸剂,如利多卡因含漱;真菌感染病例需两性霉素B悬液等局部抗真菌治疗:如需要使用质子泵抑制药,局部应用油状软膏。如果疼痛处理没有效果可

以尝试剂量调整或中断治疗。

2.2 消化道反应

腹泻是癌症治疗的常见不良反应，可发生于药物治疗的任何阶段，对患者的生活质量造成严重影响，甚至可危及生命^[11]。治疗方法可以分为 4 类：饮食调整、控制脱水、药物治疗和调整剂量。根据腹泻程度采取不同的方法。肾细胞癌患者接受靶向治疗，恶心、呕吐的发生率较常规化疗明显偏低，如发生可常规处理，如少量饮水和进食，进流质，同时适当给予止吐治疗，如甲氧氯普胺（胃复安）、HT₃受体阻滞剂等。

2.3 乏力

乏力是靶向治疗最常发生的不良反应，原因复杂，甲状腺功能低下、贫血、抑郁、睡眠障碍、疼痛等都会有乏力的表现^[12]。接受靶向治疗的患者出现乏力，首先需要排除这些可以治疗的病因。对于乏力的治疗还没有达成共识，患者治疗前的告知可能会对患者的继续治疗起到激励作用。

2.4 甲状腺功能减退

舒尼替尼治疗肾细胞癌过程中甲状腺功能减退发生率较高。一项报道^[3]指出舒尼替尼治疗的患者中有 85% 发生甲状腺功能低下，其中 84% 有甲状腺功能减退的症状或体征，其发生机制不明，可能与淋巴细胞浸润、碘摄取障碍以及抑制甲状腺过氧化物酶活性有关。舒尼替尼引起甲状腺功能减退的特点：往往发生于第 2 周期后，有时表现为先出现甲状腺功能亢进（较轻且有自限性），之后迅速变为甲状腺功能减退，其严重程度几乎都是 1/2 度，少有 3/4 度的报道。发生甲状腺功能减退后，给予补充甲状腺素，大部分症状可改善（尤其疲乏为主的症状）。因此，舒尼替尼治疗期间每 2 ~ 3 个月检查甲状腺刺激素（TSH）^[13]，其它靶向药物在出现临床症状时也需要监测 TSH。

2.5 心血管不良反应

2.5.1 高血压 高血压是抗血管生成抑制药共有的不良反应。所有抑制 VEGF 的药物均可引起血压升高，高血压多发生于用药后 1 ~ 2 周，一般伴随用药持续存在，常规抗高血压药物大多可以控制，而发生难以控制的高血压也可以通过药物减量或停药

而得到缓解。但个别情况下，贝伐珠单抗或酪氨酸激酶抑制药引起的高血压（如恶性高血压）可能危及患者生命，因此可能造成眼、脑、肾和（或）肺的损害。靶向药物所引起的高血压，需要进行监控与管理，治疗方面均可以使用常用的抗高血压药物治疗^[14]，包括噻嗪类利尿药、β受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素受体抑制药和钙通道拮抗药。

2.5.2 左室射血分数下降或充血性心力衰竭 在靶向药物中，舒尼替尼是最容易引起心血管不良事件的。左室射血分数下降或充血性心力衰竭虽不常见，但严重时刻危及生命，因此，对伴有心脏危险因素的患者口服靶向药物，尤其是舒尼替尼，治疗前应行超声心动检查，进行基线射血分数评价。治疗过程中，患者如出现充血性心力衰竭的症状，应立即终止治疗，治疗心力衰竭；如果患者虽未出现充血性心力衰竭的症状但伴有射血分数 < 50% 或较基线下降 20%，则需中断或减量治疗^[15]。

【参考文献】

- [1] In-Chang Cho, Jinsoo Chung. Current status of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma [J]. Korean J Urol, 2012, 53(4): 217-228.
- [2] Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(13): 2432-2440.
- [3] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(8): 757-763.
- [4] Bamias A, Lainakis G, Manios E, et al. Diagnosis and management of hypertension in advanced renal cell carcinoma: prospective evaluation of an algorithm in patients treated with sunitinib [J]. J Chemother, 2009, 21(3): 347-350.
- [5] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update[J]. Eur J Cancer, 2013 Jan 12. pii: S0959-8049(12)00980-X. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. [Epub ahead of print]
- [6] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (avoren): final analysis of overall survival [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2144-2150.

（下转第 47 页）

用于癫痫以外疾病的治疗。

6.4 慢性便秘

老年患者慢性便秘发生率很高，需避免使用达非那新、索非那新、托特罗定、地尔硫草、维拉帕米、氯苯那敏、赛庚啶、苯海拉明、异丙嗪、抗精神病药、颠茄类生物碱、莨菪碱、东莨菪碱、阿米替林及多塞平。以上大部分药物由于其抗胆碱作用，可能加重便秘。

2012 版 Beers 标准提供了更新更实用的循证学依据，对医师及药师在选择药物方面具有指导意义，已成为保障老年患者用药安全的临床实用工具之一。

【参考文献】

- [1] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents [J]. Arch Intern Med, 1991, 151(9): 1825-1832.
- [2] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(4): 616-631.
- [3] 刘晓红, 康琳. Beers标准是老年人用药安全的有力保障 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(7): 549-550.
- [4] 闫雪莲. 新增修订版Beers标准 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(7): 636-638.

- [5] Koda-Kimble M A, Young L Y, Kradjan W A, et al. 临床药物治疗学（心血管疾病）[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 14-30.
- [6] 钱丽群. 小剂量地高辛中毒临床分析 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(2A): 81-82.
- [7] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.
- [8] Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, et al. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness [J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(4): 259-67.
- [9] Meltzer E, Guranda L, Vassilenko L, et al. Lipoid pneumonia: a preventable complication [J]. Isr Med Assoc J, 2006, 8(1): 33-35.
- [10] 黄宇光, 罗爱伦. 疼痛治疗药 [M]. 上海: 上海世界图书出版公司, 2008: 88.
- [11] FDA. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [EB/OL]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>, 2005-04-11.

（上接第43页）

- [7] Hutson TE, Figlin RA. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma [J]. Cancer, 2009, 115 (10): 2361-2367.
- [8] Lee WJ, Lee JL, Chang SE, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. Br J Dermatol, 2009, 161(5): 1045-1051.
- [9] Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma [J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(5): 416-424.
- [10] Robert C, Mateus C, Spatz A, et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(2): 299-305.
- [11] O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea [J]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 4(6): 375-381.
- [12] Procopio G, Verzoni E, de Braud F. Targeted therapies and survival: what we can learn from studies in advanced renal cell carcinoma [J]. Oncology, 2013, 84(1): 39-42.
- [13] Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib [J]. World J Urol, 2011, 29(6): 807-813.
- [14] Bamias A, Lainakis G, Manios E, et al. Diagnosis and management of hypertension in advanced renal cell carcinoma: prospective evaluation of an algorithm in patients treated with sunitinib [J]. J Chemother, 2009, 21(3): 347-350.
- [15] Altena R, de Vries EG, Gietema JA, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(4): 391-399.