

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

栓塞联合冷冻消融对比索拉菲尼治疗Ⅲ期
肾癌疗效评价

刘长富, 郭志, 邢文阁, 刘方, 司同国, 杨雪玲

【摘要】目的 对比选择性肾动脉栓塞(TRAE)联合冷冻消融与索拉菲尼治疗Ⅲ期肾癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2012 年 1 月 61 例不适合或拒绝外科手术的Ⅲ期肾癌患者临床资料,依据接受治疗情况分为两组:(1)TRAE 联合冷冻消融治疗组 33 例,在 TRAE 治疗后 2~3 周,接受冷冻消融治疗。(2)单纯口服索拉菲尼组 28 例。肿瘤最大径(3.8~11.2) cm,平均(5.3±2.2) cm,总计 68 个瘤灶。患者术后随访行影像学(CT 或 MRI 或 B 超)检查,观察治疗前后患者 ECOG 评分、肿瘤变化、转移淋巴结变化和生存预后。**结果** 随访时间(8~38)个月,平均 19.3 个月。治疗前两组患者的性别、年龄、病灶大小、ECOG 评分差异无统计学意义。联合治疗组客观有效率(PR、CR)66.7%,疾病控制率(PR、CR、SD)93.9%,索拉菲尼组分别为 21.4%、85.7%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组中位无进展生存期(mPFS)23 个月、中位总生存期(mOS)35 个月,索拉菲尼组分别为 mPFS 19 个月、mOS 34 个月,联合治疗组 mPFS 较索拉菲尼组明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$),mOS 联合组较索拉菲尼组略有延长但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组转移淋巴结变化差异不具有统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组和索拉菲尼组临床症状缓解率分别为 92.9%(13/14)、80.0%(8/10)差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后肾功能变化及 ECOG 评分未见明显改变,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TRAE 联合冷冻消融治疗Ⅲ期肾癌可以有效改善临床症状,提高肿瘤客观有效率和疾病控制率,延长 mPFS 及 mOS,是不能手术Ⅲ期肾癌切实有效的方法之一。

【关键词】 肾癌; 冷冻消融; 栓塞; 介入; 索拉菲尼

中图分类号:R737.11 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-11-0964-05

Efficacy comparison for the treatment of stage III renal cell carcinoma: transcatheter renal arterial embolization combined with cryoablation vs. sorafenib LIU Chang-fu, GUO Zhi, XING Wen-ge, LIU Fang, SI Tong-guo, YANG Xue-ling. Department of Interventional Tumor Treatment, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Tianjin 300060, China

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of selective transcatheter renal arterial embolization (TRAE) combined with cryoablation with that of sorafenib in treating stage III renal cell carcinoma. **Methods** A total of 61 patients with stage III renal cell carcinoma, who were admitted to author's hospital during the period from January 2008 to January 2012 and who were not suitable for or refused to surgical operation, were included in this study. The clinical data were retrospectively analyzed. According to the treatment plan, the patients were divided into the study group ($n=33$) and the control group ($n=28$). Patients in the study group received TRAE, which was followed by cryoablation 2~3 weeks later, while patients in the control group received sorafenib only. A total of 68 tumor lesions were detected, the maximum diameter of the tumors was (3.8~11.2) cm with a mean of (5.3±2.2) cm. Follow-up check-up with CT, MRI

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.11.008

作者单位: 300060 天津医科大学肿瘤医院肿瘤介入治疗科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者: 郭志 E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

or B ultrasound were employed, the changes of ECOG score and tumor size were calculated, the changes of metastatic lymph nodes were determined and the survival prognosis was evaluated. **Results** All the patients were followed up for 8–38 months, with a mean of 19.3 months. No statistically significant differences in sex, age, tumor size and ECOG score existed between the two groups. The effective rate (CR+PR) and disease control rate (PR+CR+SD) of the study group were 66.67% and 93.94% respectively, which were 21.43% and 85.71% respectively in the control group; the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The median progression free survival (mPFS) time and the median overall survival (mOS) time of the study group were 23 months and 35 months respectively, while those of the control group were 19 months and 34 months respectively. The mPFS of the study group was obviously longer than that of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The mOS of the study group was slightly longer than that of the control group, but the difference between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). After the treatment, the difference in the changes of metastatic lymph nodes between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The clinical symptom remission rates of the study group and the control group were 92.9% (13/14) and 80.0% (8/10) respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). In both groups the postoperative renal function and ECOG scores showed no significant changes when compared with the preoperative ones ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of stage III renal cell carcinoma, TRAE combined with cryoablation can effectively improve clinical symptoms, objective effective rate and disease control rate, and it can also prolong mPFS and mOS. Therefore, this technique is one of the practical and effective therapies. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 964–968)

【Key words】 renal cell carcinoma; cryoablation; embolization; intervention; sorafenib

肾癌在泌尿外科肿瘤中发生率仅次于膀胱癌,居第二位。手术仍是肾癌首选治疗手段,对不能手术患者的治疗模式已为学界研究的重点。近年来随着分子靶向抗肿瘤药物的临床应用并取得良好的临床疗效,以索拉菲尼为代表的分子靶向药物为肾癌患者可供选择的有效的治疗手段之一^[1]。但药物价格昂贵和部分患者不能耐受的不良反应,为其应用的局限性。随着介入诊疗技术、器材的进步,肾动脉栓塞术(TRAE)及氩氦冷冻消融治疗逐步成为肾癌治疗的重要手段之一^[2-3]。本研究通过Ⅲ期肾癌经 TRAE 与冷冻消融联合治疗已取得较好疗效,并与索拉菲尼治疗Ⅲ期肾癌效果进行回顾性分析比较,探讨 TRAE 与冷冻消融联合治疗Ⅲ期肾癌的临床价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2008 年 1 月至 2012 年 1 月,对资料和随访完整的患者进行回顾性研究,共收集 61 例由于心肺功能不全、严重高血压、冠心病、糖尿病等不适合和(或)拒绝手术治疗的Ⅲ期肾癌患者,依据接受治疗方式的不同分为 TRAE 联合冷冻消融治疗组 33 例,索拉菲尼治疗组 28 例。肿瘤最大径

(3.8~11.2) cm,平均(5.3±2.2) cm,总计 68 个瘤灶可供评价。其中男 35 例、女 26 例,61 例患者中位年龄 65 岁。病理分型:透明细胞癌 56 例(91.8%),乳头状癌 4 例(6.6%),嫌色细胞癌 1 例(1.6%)。局部淋巴结转移 56 例(联合组 30 例、索拉菲尼组 26 例)。依据 TNM 分期本研究纳入患者均属于Ⅲ期。以血尿、疼痛为首发症状者共 24 例(39.3%),其中血尿 19 例(联合组 11 例、索拉菲尼组 8 例)、疼痛 5 例(联合组 3 例、索拉菲尼组 2 例)。ECOG 评分均在 2 分及以下,联合治疗组为(0.82±0.58)分,索拉菲尼组为(0.89±0.63)分。预期生存期均大于 6 个月。本组患者均经影像学及穿刺病理检查确诊。

1.1.2 主要仪器设备 氩氦冷冻系统(CryocareTM surgical system)配有 1.7 mm、2.4 mm、3.8 mm 插入式冷冻探头,美国 Endocare 公司 2003 年产品;东芝数字减影机(DEP-2000A 型);CT:美国 PQ2000。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 TRAE 治疗:采用 Seldinger 技术,经皮股动脉穿刺导管超选择至肾脏肿瘤供血动脉行 DSA,根据肿瘤血供情况进行栓塞。采用栓塞剂为海藻酸钠微球或超液化碘油和明胶海绵。

1.2.1.2 冷冻消融治疗:依据术前强化 CT 预计靶冷

冻体积,选择 5 mm 层厚肾脏平扫,CT 定位线做体表标志,确定穿刺点、进针角度、深度。操作步骤:依据肿瘤不同部位选择仰或俯卧位,定位点周围常规消毒、铺巾。局麻后,以 22 G 穿刺针依据预定穿刺角度及深度穿刺至拟冷冻靶点,后以 22 G 细针为参照交换冷冻器,依据不同肿瘤形态选择冷冻器大小及数量。氩气 100% 输出功率下,冷冻至 $-140\sim-160^{\circ}\text{C}$,持续 15~20 min,氦气复温至 10°C 。行 2 次循环。术毕,撤出冷冻器,应用生物止血胶,逐段封闭穿刺道。全部操作均在心电监护下进行。术后行补液、对症等治疗。

33 例患者行 TRAE 和冷冻消融治疗。一般 TRAE 治疗后 1~3 周内行冷冻消融治疗。

1.2.1.3 索拉菲尼治疗组:索拉菲尼(德国拜耳公司生产)的服用剂量为 400 mg,每日 2 次口服,对于出现难以耐受的不良反应的患者(如严重手足皮肤反应、胃肠道反应等)予以减量,改为 400 mg,每日 1 次或暂停服药 2 周,根据不良反应减轻程度决定是否继续服药及服药剂量。全组 28 例患者均服药超过 3 个月。

1.2.2 随访 采用住院随访及门诊随访,随访间隔为每月 1 次。随访内容包括血常规、生化、肾功能和尿常规检查,药物不良反应以及 ECOG 评分。每 2 个月行 1 次强化 CT 或 MR 检查。

1.2.3 评价方法 采用强化 CT 或 MR 判断瘤体的大小,对于联合 TACE 治疗的患者由于碘油的存在可能会影响到对肿瘤强化程度的判断,我们采用强化 MR 或联合数字减影血管造影术判断肿瘤血供的情况。评价标准采用了“存活肿瘤”的概念,即 2008 年美国肝脏病协会(AASLD)提出的 RECIST 修订标准^[4],以“目标病灶动脉期的增强显影的变化情况作为判断肿瘤大小变化的标准”。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化或稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR 计算客观有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。药物的不良反应评价根据美国国家癌症中心(NCI-CTC 3.0 版)毒性分级标准分为 0~IV 度^[5-6]。临床症状缓解与否主要观察指标:血尿、疼痛。采用数字分级法(numerical rating scales, NRS)评价术前、术后疼痛程度。生活质量评分标准采用 ECOG 评分标准。随访期间发现肿瘤局部表现活性可追加 TRAE 或冷冻消融治疗。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 11.5 软件包处理本文所有数据,连续性变量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用均数间 t 检验进

行比较,非参数检验采用卡方检验,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,计算中位无进展生存期(mPFS),中位总生存期(mOS)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有入组患者均具有完整随访记录,平均随访时间 19.3 个月(8~38 个月)。

两组患者的年龄、病灶大小、肿瘤 TNM 分期术前 ECOG 评分差异无统计学意义。

2.1 治疗结果

2.1.1 疗效 联合组 33 例患者中 CR 5 例,PR 17 例,SD 9 例,PD 2 例。RR 22 例,DCR 31 例。索拉菲尼组 28 例患者中 CR 0 例,PR 6 例,SD 19 例,PD 3 例。RR 6 例,DCR 25 例。联合治疗组客观有效率 RR(PR、CR)66.7%,疾病控制率 DCR(PR、CR、SD)93.9%,索拉菲尼组分别为 RR 21.4%、DCR 85.7%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组 mPFS 23 个月、mOS 35 个月;索拉菲尼组分别为 19 个月、34 个月,联合治疗组 mPFS 较索拉菲尼组明显延长,二者差异具有统计学意义($P<0.05$)见图 1,但 mOS 虽略有延长但差异无统计学意义($P>0.05$)见图 2。

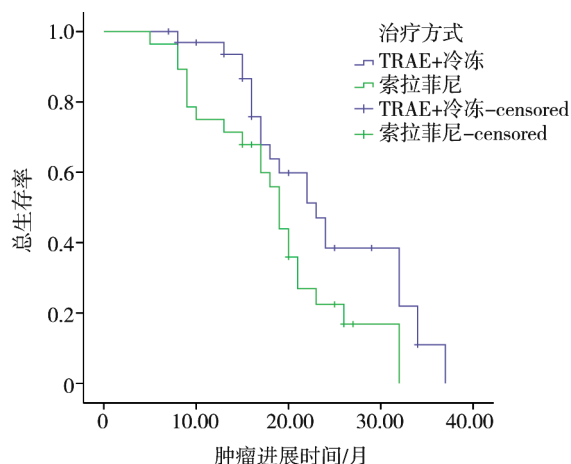


图 1 61 例肾癌患者中位无进展生存期(mPFS)对比

联合组具有淋巴结转移的 30 例患者治疗后 5 例消失,22 例未见明显改变,2 例较前增大,1 例较前增多增大。索拉菲尼治疗组具有淋巴结转移的 26 例患者治疗后 3 例消失,18 例未见明显改变,4 例增大,1 例增多增大。二者差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

联合组及索拉菲尼组临床症状缓解率分别为 92.9%(13/14)、80.0%(8/10)二者差异具有统计学意

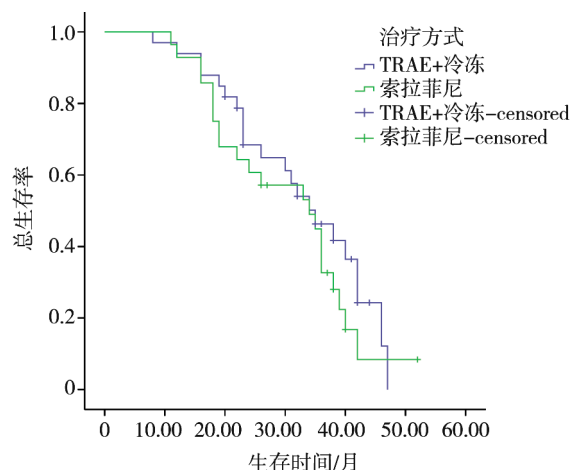


图 2 61 例肾癌患者中位总生存(mOS)对比

义($P<0.05$)。

两组患者治疗前后肾功能变化及 ECOG 评分未见明显改变,二者差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.2 不良反应 联合治疗组 33 例患者顺利完成手术,19 例患者术后出现发热、腰背部闷痛不适,给予退热、止痛对症处理后均缓解。其中 3 例患者出现一过性血尿加重,经药物止血治疗后 3 d 内均恢复正常。无腹腔出血、“冷休克”、肾脏破裂、皮肤冻伤、针道种植、肾衰竭等严重并发症。

索拉菲尼治疗组 28 例患者中 13 例服药后出现 I、II 级手足皮肤反应,7 例患者出现 I、II 级胃肠道反应,上述患者均经药物治疗或减量服药后缓解可耐受,继续服药并进入随访。本组无 III、IV 级严重不良反应发生。不良反应率为 71.41%(20/28)。

3 讨论

近年来随着介入诊疗技术的发展进步,TRAE 及冷冻消融治疗逐渐成为肾癌治疗的重要手段之一^[2-3],在肾癌综合治疗中发挥着积极而重要的作用。相关研究显示 TRAE 对于不能耐受手术治疗的患者可作为缓解症状的一种姑息性治疗方案;术前肾动脉栓塞可减少术中出血、降低根治性手术难度,缩短手术时间,延长患者的生存期^[7]。同样多项研究结果显示影像学设备引导下经皮穿刺冷冻消融术治疗小于 3 cm 肾癌效果与外科根治术相似,同时具有外科无法比拟的手术时间短、创伤小、恢复快、缩短住院时间等优势^[8-9]。近期一些实验研究将冷冻消融治疗应用于大于 3 cm 的肿瘤亦取得良好的疗效,可短时间降低肿瘤负荷、减轻症状、延长患者生存期^[9]。相关基础研究指出,氩氦冷冻消融治疗术后导致大量肿瘤细胞坏死崩解,释放大量的肿瘤相关抗原,刺激机体抗肿瘤免疫反应,使抗肿瘤

的细胞免疫正向作用得到加强,细胞免疫的抑制状态的得到改善,进而更有利于提高肿瘤控制率,改善预后^[10]。

肾癌首选外科手术切除,其疗效确切,但临床实践中部分患者由于高龄和(或)患有严重心肺功能不全、高血压、冠心病、糖尿病等不能耐受麻醉而不适合手术治疗,尚有极少部分患者拒绝手术治疗。由于肾癌是一种特质性肿瘤,经过多年临床实践证实传统的放疗、化疗对肾癌均不敏感。包括干扰素- γ 、白细胞介素-2、DC 瘤苗、CIK 细胞等生物治疗的总反应率仅 15%左右,其临床获益率及远期疗效并不理想^[12]。近年来以舒尼替尼、索拉菲尼为代表的分子靶向药物应用于肾癌的治疗,取得了良好的肿瘤控制率及有效延长了患者的生存期,成为不能手术切除肾癌推荐的一线治疗手段^[1]。但由于其价格昂贵以及部分患者不能耐受其不良反应限制其广泛应用,故介入治疗能否成为其有效的补充治疗方式,是否能够成为其替代治疗方式值得探讨。

本研究针对不适合手术切除和或拒绝手术切除的 III 期肾癌患者,序贯应用 TRAE 及氩氦冷冻消融联合治疗随访结果显示:客观有效率 RR(PR、CR)66.7%,疾病控制率 DCR(PR、CR、SD)93.9%,均明显高于索拉菲尼组,尤其客观有效率 RR 优势非常明显。分析其原因主要包括:TRAE 与氩氦冷冻产生叠加效应,TRAE 栓塞肿瘤血管后导致肿瘤细胞因缺血缺氧而发生凝固性坏死,同时能够有效减轻肿瘤血供对于氩氦冷冻消融治疗导致肿瘤细胞坏死效率的影响。两种技术直接作用于肿瘤均能在短时间内导致肿瘤细胞坏死;索拉菲尼作为抗肿瘤分子靶向药物发挥作用依靠其对肿瘤细胞一系列信号转导通路的阻断且较多因素可干扰其过程^[13-16],其发挥作用属于间接性杀灭肿瘤,故效果较 TRAE 联合氩氦冷冻消融略差,同时本研究引入 mRECIST 标准进行肿瘤评价,被认为更有效显示分子靶向药物(或)局部治疗肿瘤的效果。作为肿瘤治疗效果评价的非常重要的指标 mPFS 联合治疗组亦有较明显优势,mOS 虽然略有延长但不具有统计学意义。上述结果提示无论 TRAE 联合氩氦冷冻消融治疗还是索拉菲尼药物治疗,在治疗初始阶段依据各自不同的治疗机制均能有效控制肿瘤,虽然联合治疗因有直接抗肿瘤效果短时间内明显显现,但无论何种治疗手段均只能在有限的时间内发挥较强的抗肿瘤作用使肿瘤得到有效控制,一旦肿瘤复发进展,远期疗效均不乐观,仍然是肾脏肿瘤治疗的棘手问

题。针对转移淋巴结的评价结果显示两组均有部分患者转移淋巴结消失、部分患者增多增大,联合治疗未显示出优势^[16]。本研究两组治疗前后肾功能及 ECOG 评分变化均不明显说明上述治疗方式非常安全。

综上所述,对于不具备接受外科手术治疗及拒绝手术的Ⅲ期肾癌行 TRAE 序贯冷冻消融方法治疗,可在短期内明显降低肿瘤负荷,有效提高客观有效率,疾病控制率,延长 mPFS,提高 mOS 与目前作为标准治疗的分子靶向药物索拉非尼相比较总生存相似,且对患者生活质量及肾功能无明显影响,是不适合手术或拒绝手术的Ⅲ期肾癌患者中可供选择的切实有效的治疗手段之一,更切实的结论需要大量的 RCT 研究和结果。

[参考文献]

- [1] Cho IC, Chung J. Current status of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma[J]. Korean J Urol, 2012, 53: 217-228.
- [2] 许 健, 曹建民, 卢光明, 等. CT 引导下经皮穿刺氩氦刀靶向冷冻治疗肾癌[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 667-669.
- [3] Kawamoto S, Solomon SB, Bluemke DA, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of renal neoplasms after radiofrequency ablation and cryoablation[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2009, 30: 67-77.
- [4] Christensen E. Choosing the best endpoint[J]. J Hepatol, 2008, 49: 672-673.
- [5] Zugazagoitia J, Manzano A, Sastre J, et al. Sorafenib for nonselected patient population with advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data according to liver function [J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15: 146-153.
- [6] Zielinski H, Szmi gielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2000, 23: 6-12.
- [7] 连惠波, 郭宏骞, 甘卫东, 等. 后腹腔镜下冷冻消融治疗小肾肿瘤的初步报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 369-372.
- [8] 燕 翔, 汪 维, 常晓峰, 等. 局麻下经皮冷冻消融治疗高手术风险 T1 期肾癌的疗效和安全性分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35: 418-421.
- [9] 刘 方, 郭 志, 邢文阁, 等. 动脉栓塞联合冷冻消融治疗中晚期肾癌临床疗效[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 2023-2025.
- [10] Si TG, Wang JP, Guo Z. Analysis of circulating regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) after cryosurgery in prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2013, 15: 461-465.
- [11] Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma[J]. Cancer, 1995, 76: 824-832.
- [12] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356: 115-124.
- [13] 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: 2144-2150.
- [14] 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: 39-42.
- [15] 刘长富, 郭 志, 司同国, 等. 高迁移率族蛋白 B1 对激素难治性前列腺癌冷冻免疫反应的影响[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 494-497.

(收稿日期:2015-05-26)

(本文编辑:俞瑞纳)