

索拉非尼对晚期肾癌患者生活质量的影响

210029 南京 南京医科大学第一附属医院肿瘤科 顾艳宏, 束永前

【摘要】 目的:探讨索拉非尼对晚期肾癌患者生活质量的影响。**方法:**通过 QLQ-C30 量表对患者进行生活质量调查。**结果:**索拉非尼在治疗 4 周后与治疗前基线状态相比总体健康状况显著恶化,患者的角色、认知和社会功能显著降低。16 周后,上述评分恢复。经济问题在治疗第 4 周与治疗前相比,评分显著升高,在第 6、10、12 周均存在,在第 16 周差异不显著。**结论:**索拉非尼对晚期肾癌患者生活质量的影响可能是负面的,暂时的,患者可以耐受。

【关键词】 索拉非尼; 生活质量; 转移性肾癌

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2009)12-1121-03

The effect of quality of life during treatment with sorafenib in metastatic renal cell carcinoma

GU Yan-hong, SHU Yong-qian. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective:To explore the effect of quality of life (QOL) during treatment with sorafenib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). **Methods:**To investigate quality of life of the patients by QLQ-C30 questionnaire. **Results:**Compared with baseline status, global quality of health (QL) deteriorated significantly during the first 4 weeks of treatment by sorafenib. Patients experienced a reduction of their role, cognitive, and social function. After 16 weeks, QL and all functional scales recovered. Compared with baseline, financial problem increased significantly at weeks 4, 6, 10 and 12, after 16 weeks, financial problem was not significant. **Conclusion:**The effect of sorafenib for QOL in mRCC might be negative, transient, and the patients could be tolerant.

【Key Words】 Sorafenib; Quality of life; Metastatic renal cell carcinoma

目前,对于肿瘤治疗疗效的评价,传统的方法是采用治愈率、生存率、生存时间等指标来衡量。生活质量(QOL)评价更着重于患者的生活质量及主观感受,已经越来越引起人们的关注,并已列入对临床治疗方法和药物的评价的重要依据之一。

因此,我们采用 QLQ-C30 癌症患者生活质量的核心量表(第 3 版)对 21 例服用索拉非尼的患者自我报告的调查表进行分析,观察索拉非尼对转移性肾癌患者生活质量的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 9 月~2008 年 9 月,本院收治的 21 例转移性肾癌患者,其中男性 15 例,女性 6 例,中位年龄 55 岁。入组的患者年龄大于 18 岁,病理学确诊为转移性肾癌,其中透明细胞癌 20 例,乳头状细胞癌 1 例;至少有 1 处单径可测量病灶;ECOG 评分为 0~2 分;生存时间至少 3 个月;血常规、心、肝、肾、骨髓功能正常。患者要求在治疗前

1 天和治疗后 4 周、6 周、10 周、12 周和 16 周分别完成 QLQ-C30 调查表。病情一旦进展,不必继续完成调查表。见表 1。

1.2 治疗 患者入组后接受索拉非尼 400mg 口服,每天 2 次,4 周为 1 周期。如果用药后出现和索拉非尼相关的血液学毒性或其它严重的反应,可以延迟给药或减量,剂量水平 1:400 mg 口服,每天 2 次;剂量水平 2:400 mg 口服,每天 1 次;剂量水平 3:400 mg 口服,隔日 1 次。根据 RECIST 标准每 4 周对疗效进行评价。

1.3 QLQ-C30 量表 患者对 QLQ-C30 量表中所有问题的回答都是在没有他人帮助或受到其它因素影响的情况下完成的。条目 29、30 分为七个等级,根据其回答选项,计为 1 分到 7 分;其它条目分为 4 个等级:从没有、有一点、较多至很多,评分时,直接评 1 到 4 分。为了统计分析和应用的方便,量表常分为一定的领域(Domain)。领域是生活质量构成部分中的一个方面,也称为维度(Dimension),分析时作

表 1 患者的一般资料

| 临床病理参数 | 例数 | 百分比(%) |
|----------|----|--------|
| 性别 | | |
| 男 | 15 | 71.4 |
| 女 | 6 | 28.6 |
| 中位年龄(岁) | 55 | |
| ECOG 评分 | | |
| 0 | 9 | 42.9 |
| 1 | 11 | 52.3 |
| 2 | 1 | 4.8 |
| 病理类型 | | |
| 透明细胞癌 | 20 | 95.2 |
| 其它 | 1 | 4.8 |
| 转移病灶的数目 | | |
| 1 | 3 | 14.3 |
| 2 | 7 | 33.4 |
| >2 | 11 | 52.3 |
| 既往细胞因子治疗 | | |
| 是 | 12 | 57.1 |
| 否 | 9 | 42.9 |
| 治疗疗效 | | |
| CR | 0 | 0 |
| PR | 3 | 14.3 |
| SD | 12 | 57.1 |
| PD | 6 | 28.6 |

为一个独立变量。EORTC QLQ-C30(V 3.0) 的 30 个条目,可分为 15 个领域,计有 5 个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1 个总体健康状况/生活质量领域和 6 个单一条目(每个作为一个领域)。将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分(粗分 RS, Raw Score),即 $RS = (Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n)/n$ 。

为了使得各领域得分能相互比较,还进一步采用极差化方法进行线性变换,将粗分转化为在 0 ~ 100 内取值的标准化得分(standard score, SS)。此外,变换还有一个目的,即改变得分的方向。因为 QLQ-C30 量表,除条目 29、30 外均为逆向条目(取

值越大,生活质量越差),而在计分规则中明确规定:对于功能领域和总体健康状况领域得分越高说明功能状况和生活质量越好,对于症状领域得分越高表明症状或问题越多(生活质量越差)。因此,计算功能领域的标化分时还要改变方向。具体说来,分别按下式计算(式中 R 为各领域或条目的得分全距):功能领域: $SS = [1 - (RS - 1)/R] \times 100$

症状领域和总体健康状况领域: $SS = [(RS - 1)/R] \times 100$

一般来说,平均 5 ~ 10 分的改变代表轻度的改变,10 ~ 20 分代表中等程度的改变,因此,10 分或大于 10 分的差别可以被认为临床具有显著性。具体计算方法见万崇华等^[1]关于癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评价。

1.4 统计学分析 治疗前后间个体内差异用配对设计的 Wilcoxon 检验。所有的统计学分析的目的都是探讨性的,而不是确认性的,多重比较问题未采用校正方法^[2]。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗期间生活质量总体观察 基线水平的量表完成率 100%。随访期间只有 1 例患者没有在规定的时间内完成表格。有 5 例患者因为药物相关的副反应导致减量,3 例在治疗的开始 4 周内,2 例在第 4 周和 16 周之间。在开始治疗的 4 周内最常见的副反应是疲倦、腹泻、高血压,在第 4 周和 16 周期间容易发生的是手足综合征、皮肤脱色及皮疹、腹泻、恶心呕吐。

2.2 治疗期间生活质量各指标评估 治疗前患者平均总体健康状况从 52(基线水平)降低到 38(4 周, $P = 0.001$),显著恶化。在 6 周时,升高至 45,随后 10 周评分 48、12 周为 49、16 周为 53,从第 10 周开始一直到 16 周,与 4 周相比,基本持续在一个水平上($P < 0.05$)。在治疗 4 周后,与基线水平相比,3 个功能评分:角色功能(从 53 到 38)、认知功能(从 76 到 64)、社会功能(从 63 到 44)均显著减低 10 分或更多,均有统计学意义($P < 0.05$)。在 16 周时,上述的功能评分与基线水平相比无统计学意义。所有的症状评分和身体症状:疲倦、恶心呕吐、腹泻在第 4 周时与基线水平相比显著升高(≥ 10),均有统计学意义($P < 0.01$)。16 周后,上述症状不再给患者造成显著影响。经济问题在整个治疗过程中始终存在,特别是在 4 到 12 周,与基线水平相比有统

计学意义($P < 0.01$)。16 周后减低。见表 2。

表 2 21 例患者治疗前后 QLQ-C30 量表评分情况

| 项目 | 基线水平 | 4 周 | 6 周 | 10 周 | 12 周 | 16 周 |
|----|------|-----|-----|------|------|-----------------|
| PF | 63 | 56 | 61 | 64 | 66 | 70 |
| RF | 53 | 38* | 45 | 50 | 56 | 57 |
| EF | 64 | 55 | 58 | 63 | 67 | 69 [△] |
| CF | 76 | 64* | 73 | 78 | 78 | 79 |
| SF | 63 | 44* | 46 | 48 | 52 | 52 |
| FA | 42 | 61* | 53 | 46 | 41 | 37 |
| QL | 52 | 38* | 45 | 48 | 49 | 53 |
| NV | 10 | 26* | 19 | 12 | 10 | 6 |
| PA | 29 | 42 | 33 | 29 | 25 | 23 |
| DY | 35 | 43 | 35 | 25 | 21 | 14 [△] |
| SL | 40 | 40 | 37 | 35 | 25 | 25 [△] |
| AP | 35 | 54 | 44 | 35 | 27 | 24 |
| CO | 17 | 22 | 16 | 14 | 11 | 17 |
| DI | 14 | 46* | 35 | 41 | 32 | 32 |
| FI | 70 | 86* | 86 | 87 | 83 | 79 |

注:PF:躯体功能;RF:角色功能;EF:情感功能;CF:认知功能;SF:社会功能;QL:总体健康状况;FA:乏力;NV:恶心/呕吐;PA:疼痛;DY:呼吸困难;SL:失眠;AP:食欲减退;CO:便秘;DI:腹泻;FI:治疗期间经济问题;*与基线水平比较, $P < 0.05$;[△]与基线水平比较, $P < 0.05$

3 讨论

生活质量是一个复杂的研究课题,通常讲的患者生活质量良好,不仅包括功能良好,它还涉及到更多方面,如社会关系融洽、家庭幸福、情绪饱满及身心健康等。在本研究中,我们通过患者自我报告的 QLQ-C30 量表来观察转移性肾癌患者使用索拉非尼治疗后的生活质量情况。结果发现总体健康状况在治疗 4 周后显著恶化,2 周后开始升高,之后持续在一个可接受的水平。在开始治疗的 4 周内,因为与药物相关的严重毒副作用,有 3 例患者不得不减少剂量,2 例患者在第 4 周和 16 周之间因为皮疹、手足皮肤反应、胃肠症状减少剂量。

在本研究中,患者的躯体功能、情感功能以及疼痛、呼吸困难、失眠、食欲减退领域的评分在治疗 4 周后与治疗前基线状态相比变化不显著。而疲倦、腹泻、高血压在开始治疗的 4 周内更常见,但 3~4

级少见。然而,这些副作用的发生,不仅损害了患者,而且对他的家庭和社会生活以及每日的日常活动造成影响,从而会影响到患者的功能领域评分,如角色、社会 and 认知功能,最终使总体健康状况恶化。但这种情况在 6 周左右开始改善,随之在一个可接受的水平,把这种信息提前传递给患者,可以增强患者继续服药的信心。

Bukowski^[3]报道索拉非尼二线治疗细胞因子治疗失败的转移性肾癌患者,用 FACT-G 和 FCSI 调查表发现,索拉非尼组和安慰剂组的平均评分在基线水平和不同时间段,两组之间无差异。对 FCSI 单个条目分析表明,索拉非尼组患者的生活质量提高,咳嗽、气促、发热、焦虑症状较安慰剂组减少。虽然大多数患者被索拉非尼的副反应困扰,然而,患者自我报告的躯体、社会和情感功能不受影响,甚至具有统计学意义上的改善。Edwin 等^[2]在研究中发现,用索拉非尼和舒尼替尼二线治疗转移性肾癌,尽管 16 周后,疲倦、疼痛、食欲减退、腹泻仍影响患者,但患者的功能评分基本恢复,这与我们的研究相似。不同的是,经济问题在上述两个研究中并不影响患者的生活质量,但在我们的研究中,发现经济问题在开始治疗后一直到 12 周持续存在,16 周后减轻,这可能与部分患者因为符合入组中华慈善总会的赠药计划,所以在 16 周后经济问题减轻,这一点,也提示在我国,因为国情和体制不同,分子靶向药物因其昂贵的费用可导致患者产生困扰。

总的来说,索拉非尼在开始治疗的 4 周内,可能对患者的生活质量造成影响,这种影响是负面的、暂时的,在 16 周后,基本恢复。

参考文献

- [1] 万崇华,陈明清,张灿珍,等.癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J].实用肿瘤杂志,2005,20(4):353-355.
- [2] Edwin H, Gerss J, Bierer S, et al. Pre-treatment global quality of health predicts progression free survival in metastatic kidney cancer patients treated with sorafenib or sunitinib[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009,135(1):61-67.
- [3] Bukowski R, Cella D, Gondek K, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2007,30:220-227.

收稿日期:2009-09-13; 修回日期:2009-11-10