

癌性恶病质的药物治疗进展

王琳 (海南省人民医院,海南 海口 570311)

摘要:癌性恶病质是复杂的临床综合征,伴随体重下降、慢性炎症、新陈代谢紊乱、厌食、肌肉消耗、生活质量下降等。癌性恶病质治疗棘手,缺乏有效的治疗手段,目前许多新药的临床前及临床实验正在进行中。本文针对癌性恶病质药物治疗的现状与研究进展作一综述。

关键词:肿瘤;癌性恶病质;药物治疗

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)08-0639-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B006

Progress on the Treatment of Cancer-related Anorexia and Cachexia Syndrome

WANG Lin

(Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

Abstract: Cancer-related anorexia and cachexia syndrome is a kind of complex clinical syndrome, which includes weight loss, chronic inflammation, metabolic disorder, anorexia, muscle wasting, lower quality of life, and so on. Up to now, Cancer-related anorexia and cachexia syndrome is still very difficult in treatment and lacks effective methods. At present, a lot of pre-clinical and clinical trials for new drug are under way. The review focuses on the present situation and progress of drug therapy for cancer-related anorexia and cachexia syndrome.

Subject words: neoplasms; cancer-related anorexia and cachexia syndrome; drug therapy

癌性恶病质(cancer-related anorexia and cachexia syndrome, CACS)治疗前必须对所有患者进行恶病质状态的评估,然后再决定是否需要进行积极的药物治疗。因为恶病质的治疗效果需要几个月的时间才能观察到,对于预期寿命较短的患者(<3个月),过于积极的治疗往往会加重机体的负担,无法明显减轻症状。CACS的治疗离不开原发病的治疗,原发病的状况在很大程度上影响CACS治疗的整体效果。CACS治疗的主要目的是:抑制或保持体重下降,减少肌肉组织的分解,控制症状,提高生活质量,延长生存期。目前,对于CACS治疗较为成熟的药物主要是食欲刺激剂和一些控制症状的药物,许多代谢调节剂、靶向药物正在积极的研究中或已初步应用于临床中。

1 治疗药物

1.1 孕激素类

在CACS中率先使用,如甲羟孕酮(MP)、甲地

孕酮(MA),大量的临床试验已经证实孕激素类药物能明显增加患者食欲及进食量,增加体重,改善营养指标。作用机制与其糖皮质激素活性有关,刺激中枢神经系统神经肽Y(NPY),从而促进食欲。此外还可抑制细胞因子IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子TNF- α 的活性,但很少有体重增加。不良反应主要有头晕、恶心、呕吐、水肿和类库欣综合征等。利用纳米结晶技术合成的口服MA悬浮剂,可以快速提高MA的血浆水平,临床疗效良好,已被FDA批准用于HIV相关恶病质的治疗。

1.2 糖皮质激素

可抑制ILs(IL-1、IL-3、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8)及TNF- α 、GM-CSF的合成分泌,并诱导抗炎因子IL-10的合成,从而抑制IL-1、IL-2、IL-8、TNF等致炎因子分泌。糖皮质激素作用短暂,与孕激素类相似,对体重无影响,长期使用不良反应较多。目前对于糖皮质激素的使用类型、剂量、途径没有达成共识。对于低剂量、短时间(<1~2个月)应用,认为可以最大程度规避不良反应。

1.3 大麻类似物

D-9-四氢大麻酚(THC)口服合成剂屈大麻酚,

通讯作者:王琳,科主任,主任医师,硕士;海南省人民医院肿瘤内科,海南省海口市秀华路19号(570311);E-mail:wanglin7209@163.com
收稿日期:2014-04-28

可使情绪兴奋,刺激食欲,在美国及加拿大作为止吐药物,并在 AIDS 相关恶病质治疗中疗效得到肯定。作用机制与大麻素 CB1 及 CB2 受体激活有关。欣快感、头晕、嗜睡等不良反应限制了其使用,但在夜间服用不良反应明显减少。

1.4 赛庚啶

属于抗组胺剂,有一定的食欲刺激作用,但是对于防止体重下降作用较小或无作用。作用机制可能与抑制组胺受体后减轻恶性等症状有关。

1.5 抗抑郁药物

如奥氮平、米氮平等,可阻断中枢的 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体,主要用于治疗抑郁症,可通过改善患者情绪来增加食欲及维持体重。一项米氮平的 II 期临床试验显示患者体重增加,食欲及生活质量改善^[1]。

1.6 沙利度胺和来那度胺

沙利度胺被认为是一种复杂的免疫调节剂及抗炎物质,可下调 TNF- α 等致炎因子的水平,可通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)来减少 COX-2 的表达,并可抑制血管生成,具有一定的抗肿瘤作用。在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关恶病质患者中给予沙利度胺可以改善一般状况,增加体重,此外在晚期肿瘤患者中可以改善睡眠,抑制恶心,增加食欲。FDA 批准来那度胺用于骨髓异常增生综合症的治疗,考虑到来那度胺为新型的免疫调节剂,目前正在进行一项在进展期癌症的 II 期临床试验,评估其对于瘦组织群及握力等指标的影响。

1.7 ω -3 不饱和脂肪酸

包含二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳五烯酸(DPA)、二十二碳六烯酸(DHA)等,其作用机制是抑制细胞因子(IL-1、TNF- α)的合成和活性,减少 CRP 及通过抑制 IL-6 减少 CRP 的产生,干扰细胞氧化和脂质氧化代谢途径,阻滞细胞周期,促使肿瘤细胞的死亡;下调 NF- κ B、COX-2 的表达和 Bcl-2 家族基因的表达,干扰 PIF 对 NF- κ B 的激活和蛋白降解,抑制骨骼肌的丢失,升高血清蛋白。同时,也能改善机体免疫状态和糖代谢过程。可刺激食欲,缓解体重下降,提高免疫功能。临床研究显示, ω -3 不饱和脂肪酸不仅可以提高血清白蛋白及前白蛋白水平,且可提高体重指数(BMI),保护肌肉群,缓解症状^[2,3]。

1.8 选择性 COX-2 抑制剂

塞来昔布可通过抑制系统性炎症反应缓解恶病

质,并具备抗肿瘤潜力,可明显降低致炎细胞因子、TNF- α 水平,增加体重及体重指数,提高握力和格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score)^[4],但需要进一步证实。一项在非小细胞肺癌的 II 期临床试验中,应用塞来昔布和口服营养剂 12 周,辅以体育锻炼的结果预计在 2014 年 12 月发表。

1.9 褪黑激素

临床研究显示,褪黑激素可明显减缓转移性恶性肿瘤患者的体重降低,其可能通过降低循环中的 TNF 水平而发挥作用。但是近期的一项随机双盲的研究显示,在进展期肺癌及胃肠癌患者中,每日 20mg 共 28d,并没有带来明显的症状、体重及生活质量等方面的获益^[5]。

1.10 黑皮素拮抗剂

在所有的食欲刺激剂当中,最有发展前景的就是黑皮素 4 受体拮抗剂,在结肠癌裸鼠实验中显示了良好的效果^[6],准备启动临床试验。

1.11 胰岛素

在非癌性恶病质中,发现可以刺激碳水化合物的摄入,减少血清游离脂肪酸含量,增加体脂,尤其是躯干及下肢,但对瘦组织群无明显影响。在 CACS 中应用的研究还在进行中。

1.12 生长激素(GH)

脑垂体前叶嗜酸粒细胞分泌一种蛋白质激素,主要作用是促进合成代谢,蛋白质的合成及体内正氮平衡,有利于机体生长和组织修复。GH 可通过 GH/IGF-1 轴,增加肌纤维长度及机体瘦组织群,增强脂肪合成和脂肪酸氧化^[7]。在裸鼠模型中,应用低剂量的胰岛素样生长因子 1(IGF-1),可以观察到瘦组织群及体重提高,生活质量改善及死亡率下降^[8]。但可能存在刺激肿瘤生长的忧虑。

1.13 生长素释放肽

含 28 个氨基酸残基的内源性多肽,可明显刺激垂体前叶释放 GH 及 IGF-1 的合成,增加食欲,促进蛋白质的合成,体重增加;通过激活 NPY 及食欲素神经元调节进食;并可以抑制致炎细胞因子(IL-1、TNF- α 、IL-6)的产生及 NF- κ B 的活化,使肌肉泛素连接酶 MAFbx 及肌肉环指蛋白 1(MuRF1)在分解代谢中上调,从而抑制蛋白质的降解^[9]。阿拉莫林(anamorelin)是一种生长素释放激素的受体激动剂,在治疗非小细胞肺癌(NSCLC)恶病质的临床试验中,

未发现阿拉莫林促进肿瘤生长,血清 GH 及 IGF-1 水平增加,患者机体瘦组织群、体重及握力均增加,在 CACS 中展现出良好的临床应用前景^[10,11]。进一步大型临床试验的结果将在今年公布。

1.14 选择性雄激素受体调节剂(SARMs)

选择性雄激素受体调节剂具有良好的合成代谢功能,而且可以避免类固醇激素的不良反应。一项Ⅲ期临床随机对照研究显示,氧化甲基双氢睾酮(oxandrolone)是一种能够选择性地和睾丸酮受体结合,联合 MP 使用,明显增加体重,减少体脂及厌食的发生,口服安全,女性耐受性更好^[12]。enobosarm 在早期临床试验中,可以预防肌肉丢失,提高患者一般情况(PS)评分,改善生活质量^[13]。但令人遗憾的是,在近期Ⅲ期临床试验结果中,在无脂肪体重(LBM)及爬坡能力(SCP)等疗效指标未达到预先设定的标准,未观察到显著的预防肌萎缩及体重减轻的作用。

1.15 β 受体激动剂

沙丁胺醇、沙美特罗和克仑特罗治疗肿瘤动物,发现试验药物对维持骨骼肌质量有肯定的作用,对肿瘤生长或食物摄入无影响。新一代 Formoterol 为选择性 β_2 -受体激动剂,能降低泛素基因的表达,抑制泛素—蛋白分解系统的过度激活,缓解恶病质引发的肌肉分解,减少凋亡^[14]。ADP-209 是口服的 Formoterol 和 megestrol 复合制剂,Ⅱa 临床试验结果显示,可增加肌肉长度及力量。MT-102 是非选择 β_1 - β_2 受体激动剂及 5-HT_{1a} 受体拮抗剂,具有合成及分解代谢双重作用。在荷瘤裸鼠中,可以增加食欲、体重、脂肪及瘦组织群,提高 PS 评分及延长生存时间,一项多中心、随机、双盲的Ⅱ期临床试验设计中,晚期 NSCLC 及结肠癌患者中服用 MT-102 共 16 周,观察体重变化及不良反应^[15]。

1.16 肌生成抑制素拮抗剂(myostatin inhibitors)

肌生成抑制素是 TNF- β 的超家族成员,其ⅡB 型受体(ActRⅡB)负性调控骨骼肌生长,直接抑制肌细胞生成,阻断涉及肌蛋白合成的 AKT/MTOR 途径,增加泛素表达,从而增加肌肉蛋白分解^[16]。PF-354、BYM-338 及 LY2495655 均为肌生成抑制素 ActRⅡB 的单克隆抗体,该抗体与肌细胞表面上的 ActRⅡB 结合,可拮抗肌肉生长抑制素分子和后者结合。在裸鼠及多中心的Ⅱ期临床试验(胰腺癌、

NSCLC)中,可预防肌无力,防止肌肉丢失^[17]。散发性包涵体肌炎(sIBM)是一种罕见的有潜在致命性的肌肉萎缩性疾病。去年,BYM338 被 FDA 授予了针对 sIBM 治疗突破性疗法认证,显示了在 CACS 中使用的前景,相关的Ⅱ期临床试验正在进行中。LY2495655 已开始进行Ⅱ期临床试验,正在招募 120 名胰腺癌患者,主要的试验终点是 31 个月时的整体生存期,次要终点是体重减轻状况和身体活动能力。试验数据预计将于明年 7 月公布。ActRⅡB 受体抑制剂(ACE-031)亦可以预防肌丢失,且可完全逆转恶病质引发的肌丢失,增加瘦组织群,延长生存期,耐受性良好^[18]。

1.17 IL-15

在骨骼肌内表达的细胞因子,具有抑制 CACS 引发的骨骼肌 DNA 断裂,促进骨骼肌合成及抑制分解等作用。相关研究正在进行中。

1.18 IL-6 人源化单克隆抗体

ALD-518 在 NSCLC 中可以增加血浆白蛋白水平,防止体重下降^[19],塔西单抗(tocilizumab)可以改善 NSCLC 的临床症状,逆转乏力,抑制瘦组织群减少的趋势,增加肌肉组织^[20]。广谱核酸免疫调节剂(OHR/AVR118)可以同时抑制 IL-6 和 TNF- α 的活性,在Ⅱ期临床试验中,有改善厌食、消化不良、增加肌力和缓解抑郁等功效^[21]。

1.19 IL-1 α 人源化单克隆抗体

2012 年 FDA 已授予其 Xilonix 快速通道地位,该药能够阻断 IL-1a 介导的炎性反应,防止肌肉萎缩。研究表明,在所有接受治疗的晚期癌症患者中,该单克隆抗体能够中止或逆转约 1/3 患者的恶病质。目前已启动的一项Ⅲ期随机、对照研究,将 Xilonix 用于晚期大肠癌患者恶病质的治疗,主要终点为总生存期,次要终点为生活质量及体重。

1.20 抗氧化剂

氧化应激是恶病质的发病因素之一,反过来,恶病质亦可加重氧化应激,形成恶性循环。 α -硫辛酸能消除加速老化与致病的自由基,可增加细胞中谷胱甘肽含量,使谷胱甘肽严重不足细胞恢复正常。目前多联合其他抗恶病质药物进行临床试验。

1.21 中药

有报道提示,人参、黄芪以及中药注射剂康莱特、参附注射液等中成药对于肿瘤相关恶病质有

良好的治疗作用,但需要进一步研究确认疗效^[22]。

2 药物的联合使用

目前大多研究显示,联合使用不同机制的抗CACS药物可以明显增加抗恶病质的疗效,如MP+塞来昔布可以明显改善乏力,刺激食欲,增加体重,增强肌力,下调C-反应蛋白(CRP);EPA+塞来昔布可刺激骨骼肌合成代谢,明显增加体重,增强肌力^[23]。胰岛素+吡啶美辛+重组人EPO+营养支持组合可明显刺激碳水化合物的摄入,降低血浆游离脂肪酸含量,增加体脂,但对瘦组织群没有影响。抗氧化剂+左卡尼汀+塞来昔布+MA+EPA组合有利于提高机体新陈代谢率,增加体重和瘦组织群,下调致炎细胞因子,缓解乏力,提高生活质量。在几项Ⅲ期临床试验中,发现多酚+抗氧化药物(α -硫辛酸+羧甲司坦)+维生素A、C、E为基本药物,同时根据MPA、MA、左卡尼汀、EPA、沙利度胺的不同组合进行分组,最终的结果提示,5种药物合用使患者获得最大益处,明显优于单药治疗。

联合左卡尼汀+塞来昔布+MA,在瘦组织群和一般状况方面均有明显获益,耐受性良好,且两药联合与三药联合疗效无明显统计学差异,提示两药联合可为经济、有效、安全的治疗方式^[24]。联合抗氧化剂(α -硫辛酸+羧甲司坦)+左卡尼汀+塞来昔布+MA的疗效优于单独使用MA,血清炎性标志物(IL-6、CRP)格拉斯哥预后评分及瘦素水平下降,氧化应激减少,患者症状减轻;并可显著保护瘦组织群,减少静息能量消耗,提高整体生存。

3 小 结

现阶段针对CACS的药物治疗,手段很局限,虽然相关的研究进展较丰富,但大多处于临床试验阶段。COX-2抑制剂、促进合成代谢药物、致炎因子的单克隆抗体等均展现出良好的临床应用前景,一些新药还在积极的探索之中,如肌生成抑制素抑制剂、 β 受体激动剂等。

总之,主要源于CACS的复杂性,目前尚无疗效显著、有效逆转恶病质的手段,依然在迷雾中探索,而且临床应用还需密切关注药物不良反应,同时针

对不同的人群设计个体化的治疗策略。多途径、多靶点药物联合治疗,临床多学科协作(MDT)进行全方位的干预治疗(药物、饮食、营养支持调理、心理支持、体育锻炼、社会关注等)应是提高疗效的最佳应对策略。

需要特别指出的是,恶病质的早诊早治尤为关键,早期发现并确认恶病质前状态,防止及延缓恶病质的发生发展,会使患者有最大的获益,从而有效地提高生活质量,延长生存期。

参考文献:

- [1] Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, et al. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2010, 27(2): 106-110.
- [2] Yeh KY, Wang HM, Chang JW, et al. Omega-3 fatty acid, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 116(1): 41-48.
- [3] Damsbo-Svendsen S, Rønsholdt MD, Lauritzen L. Fish oil-supplementation increases appetite in healthy adults. A randomized controlled cross-over trial [J]. *Appetite*, 2013, 66(3): 62-66.
- [4] Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Phase II non-randomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(1): 85-92.
- [5] Del Fabbro E, Dev R, Hui D. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia; a double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10): 1271-1276.
- [6] Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, et al. The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(3): 163-174.
- [7] Penna F, Bonetto A, Muscaritoli M, et al. Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is the IGF-1 signaling pathway involved? [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(7): 1706-1717.
- [8] Schmidt K, von Haehling S, Doehner W, et al. IGF-1 treatment reduces weight loss and improves outcome in a rat model of cancer cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(2): 105-109.
- [9] Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010, 1(2): 169-176.
- [10] Northrup R, Kuroda K, Duus EM, et al. Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(9): 2409-2415.

- [11] Currow DC, Abernethy AP. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome [J]. *Future Oncol*, 2014. [Epub ahead of print]
- [12] Lesser G, Case D, Ottery F. A phase II randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2008, 26(Suppl 15):505s.
- [13] Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, et al. Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(1):27-34.
- [14] Greig CA, Johns N, Gray C, et al. Phase I/II trial of formoterol fumarate combined with megestrol acetate in cachectic patients with advanced malignancy [J]. *Support Care Cancer*, 2014. [Epub ahead of print]
- [15] Mantovani G, Madeddu C, Macciò A. Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 645-656.
- [16] Thissen JP, Loumaye A. Role of Activin A and Myostatin in cancer cachexia [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74(2):79-81.
- [17] Murphy KT, Chee A, Gleeson BG, et al. Antibody-directed myostatin inhibition enhances muscle mass and function in tumor-bearing mice [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(3):R716-R726.
- [18] Zhou X, Wang JL, Lu J, et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActR II B antagonism leads to prolonged survival [J]. *Cell*, 2010, 142(4):531-543.
- [19] Rigas J, Schuster M, Orlov S, et al. Effect of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, on lean body mass loss and symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase II randomized, double-blind safety and efficacy trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 15 Suppl: Abstr 7622.
- [20] Berti A, Boccalatte F, Sabbadini MG, et al. Assessment of tocilizumab in the treatment of cancer cachexia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23):2970.
- [21] Chasen M, Hirschman SZ, Bhargava R. Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2011, 12(1):62-67.
- [22] Cheng KC, Li YX, Cheng JT. The use of herbal medicine in cancer-related anorexia/cachexia treatment around the world [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(31):4819-4826.
- [23] Rogers ES, MacLeod RD, Stewart J, et al. A randomised feasibility study of EPA and Cox-2 inhibitor (Celebrex) versus EPA, Cox-2 inhibitor (Celebrex), resistance training followed by ingestion of essential amino acids high in leucine in NSCLC cachectic patients-ACCeRT study [J]. *BMC Cancer*, 2011, 23(11):493.
- [24] Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(2):176-182.

《胸部肿瘤放射治疗策略》出版启事

由毛伟敏教授和许亚萍教授组织浙江省肿瘤医院/浙江省胸部肿瘤研究指导中心的中青年骨干编写的《胸部肿瘤放射治疗策略》，是一本系统介绍胸部恶性肿瘤诊断以及放射治疗规范和进展的学术专著。

全书内容主要针对临床一线的放射治疗工作者，以循证医学为基础，并结合目前国内外的临床指南，重点介绍了肺癌、食管癌、乳腺癌等常见胸部恶性肿瘤近年来的放射治疗新技术、新进展，放射治疗与化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术治疗等手段的联合应用，并对肿瘤的疗效评价、放射治疗并发症的处理作了较为详细的阐述。大量引用了近年来国内外的最新资料，并参考了美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的2013指南中的诊治规范。

体现综合治疗的原则是该书的另一特点。在胸部恶性肿瘤中有较多争议的部分，如局部晚期非小细胞肺癌的多学科综合治疗，由多个科室的专家联合执笔，以两个章节的篇幅详细阐述；在以手术为基础的食管癌多学科综合治疗部分，全面地讨论了手术与术前新辅助放化疗联合以及术后辅助放化疗联合的意义。

该书由中国抗癌协会副理事长、山东省肿瘤医院院长、中国工程院院士于金明教授作序，由美国 Georgia Regents University 的 Feng-Ming (Spring) Kong 教授和浙江省肿瘤医院陈明教授担任主审，由军事医学科学出版社出版发行。