

# 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理 专家共识

(2015年版)

## 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识专家组

靶向治疗是晚期肾癌患者的主要治疗手段，但是因为不良反应问题的存在，国内医师在不良反应的管理方面又存在一定的认知误区，影响了这些药物治疗晚期肾癌的临床疗效。鉴于肾癌靶向治疗在中国的多年临床经验，形成适合中国人群的不良反应管理专家共识具有十分重要的意义。本专家共识主要邀请国内几十家有丰富肾癌靶向治疗临床管理经验的专家在参考了国内外的相关研究进展的基础上，共同讨论并达成，以期待该共识能够推进晚期肾癌规范化治疗基础上的个体化靶向治疗用药策略。

### 1 不良反应的临床特点和处理原则

科学认识不良反应，需要我们了解这些反应的临床特点，了解这些反应与临床疗效的相关性。在循证医学的基础上，积极管理不良反应，最优化靶向治疗的临床疗效。

#### 1.1 靶向治疗不良反应的临床特点

目前，在全球范围内，随着靶向治疗经验的积累，对长期用药过程中出现的不良反应的认识在加深，已有大量的论文发表，讨论这些问题，并提供来自经验丰富的治疗中心的意见和专家共识<sup>[1-2]</sup>。肾癌靶向治疗不良反应主要有如下特点：普遍存在(包括致死性风险)，可累及人体多个器官系统；不同靶向治疗药物的不良反应谱不同(相关不良反应的类型、频度、严重程度存在差异)；部分不良反应是有效性的标志物之一；不良反应多数在早期出现，不随治疗的持续而加重；多数的不良反应为轻度(1/2级)，可以通过常规的手段得到有效的控制；少部分不良反应(3/4级)是患者不可耐受的，需要用药减量、停药或其他干预措施；最大程度上控制不良反应，实现最优化临床用药非常重要<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 不良反应与临床疗效的相关性

不良反应与临床疗效之间的相关性，是一个

非常复杂的问题。一方面，不良反应的管理水平会影响临床疗效；另一方面，药理学层面，不良反应的发生又与这些靶向治疗的作用机制密切相关，因此某些不良反应的发生在某种程度上是靶向药物临床有效的标志物之一<sup>[4-5]</sup>。

#### 1.3 不良反应的临床处理原则

要保证靶向治疗的临床疗效，用药剂量非常关键，怎么去保证用药的时间，实际上就是要涉及到怎么处理不良反应，这三块是密切相关的。按照严重程度和处理的难易程度，不良反应一般分成：常见不良反应(非致死性，临床处理容易)；难处理(有致死性风险)不良反应。要积极处理常见不良反应，警惕难处理不良反应。通过适当的干预减轻药物不良反应，预防、识别和积极处理，避免因不必要的减量或停药而影响疗效是关键原则<sup>[6]</sup>。

要正确识别不良反应，必须有一套临床评价准则。不良反应的评估标准，主要有WHO不良反应评价标准和美国国立癌症研究院的不良反应通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)，相对于前者，后者更加全面，因此应用较广泛。目前，NCI-CTCAE4.03在临床上应用比较普遍。治疗过程中，不良反应的处理原则见表1。

表1 晚期肾癌靶向治疗不良反应处理原则

治疗开始前	治疗开始后
基线共存病评估和干预	密切的患者监测和处理
1.全面评估患者是否具有某些危险因素，权衡治疗的利弊，确立个体化的治疗方案	1.NCI-CTCAE标准评估
2.控制合并存在的其他病症	2.患者生活质量报告等
3.伴随的对症治疗	3.密切监测患者并提供快速且有效的支持护理，以将不良反应的风险及严重程度降至最低
患者教育	快速的不良反应管理
1.患者需全面了解所患疾病及治疗情况(对患者进行关于潜在不良反应的教育)	1.标准医学干预(常规不良反应)
2.患者心理教育	2.如果需要，考虑剂量调整或中断
	3.MDT模式下积极处理复杂不良反应
	4.在打算变更药物时，临床医师和患者应当权衡潜在的生存期获益

## 2 常见不良反应的临床处理共识

### 2.1 手-足综合征(hand-foot syndrome, HFS)和皮肤毒性

脲素软膏和马油是预防和处理轻度HFS有效的药物。对皮肤角质增生,可以采用积雪苷软膏和脲素软膏,轻者可以采用两药联合夜间湿敷包裹,重者可以采用夜间湿敷包裹、白天涂抹的方式,以软化角质、缓解肿胀疼痛等症状。对皮肤疼痛,可以采用复方利多卡因乳膏

夜间包敷,其是一种表面麻醉剂,可有效缓解疼痛。其他药物包括可待因和普瑞巴林。对皮肤溃疡,一方面要做好溃疡表面的清洁,另一方面可以采用康复新液喷在溃疡表面,重者可加重重组人类成纤维细胞生长因子,胰岛素也可喷在溃疡表面,促进溃疡愈合。

### 2.2 高血压

高血压的处理策略(严重高血压病例需停用靶向药物直至血压恢复正常<sup>[7-8]</sup>)见表2。

表2 高血压的处理原则和策略

血压监测	1. 基线测血压 2. 有高血压史者密切监测血压变化 3. 治疗期间常规监测血压 4. 建议患者在家中监测血压
控制目标	1. 治疗期间控制在140/90 mmHg以下, 65岁或以上老年患者可适当放宽标准, 收缩压控制在150 mmHg以内即可 2. 治疗期间若收缩压> 200 mmHg或舒张压> 110 mmHg时立即停药
药物控制	1. 最好选用ACEI或ARB类药物, 如患者合并有基础高血压, 可以考虑ACEI/ARB类药物联合利尿剂 2. 避免应用CYP3A4代谢通路的钙离子拮抗剂, 以免与TKI类药物间相互作用
患者教育	1. 告知血压升高风险, 血压监测和记录 2. 可能有头痛、头晕眼花、心悸或晕厥, 也可能没有症状 3. 服用靶向药物期间患者应告知医生同时使用的其他药物

### 2.3 疲劳和乏力

疲劳和乏力是一个常见问题, 在70%~100%

癌症患者中发生(NCCN: Cancer-related fatigue v1. 2009)。疲劳和乏力的处理原则见表3。

表3 疲劳和乏力的临床特征和处理原则

严重程度分级	临床特征描述	剂量调整建议
1	轻度乏力	无需调整
2	中度乏力, 部分日常活动受限	无需调整
3	重度乏力, 明显妨碍日常活动	减量或停药; 由较低剂量重启治疗
4	危及生命	减量或停药; 由较低剂量重启治疗

### 2.4 甲状腺功能减退

甲状腺功能减退的处理原则见表4。

表4 甲状腺功能减退的处理原则

基线筛查	在基线时对所有患者进行甲状腺功能检查(TSH/FT4/FT3)
定期复查	每个周期治疗开始前和结束时行甲状腺功能检查
症状鉴别	注意鉴别乏力等甲状腺功能减退早期可见的一般症状
出现甲状腺功能减退后的处理	1. 采用甲状腺激素替代治疗 2. 咨询内分泌医生 3. 对激素替代治疗有效的患者无需调整索坦剂量

### 2.5 胃肠道症状

肾癌靶向治疗出现的胃肠道症状, 通常不

需要减低剂量或中断治疗, 给予合适的合并药物即可控制并减轻出现的不良反应(表5)。

表5 主要胃肠道症状和处理原则

严重程度分级	临床特征描述: 恶心	临床特征描述: 呕吐	处理原则
1	食欲下降, 饮食习惯无改变	24 h内发生1次	无需调整剂量
2	摄入量减少; 体重无明显下降, 无脱水或营养不良; 静脉补液时间<24 h	24 h内发生2~5次; 静脉补液时间<24 h	无需调整剂量
3	营养不良或脱水; 静脉营养、补液时间≥24 h	24 h内发生≥6次; 静脉营养、补液时间≥24 h	症状控制不佳时考虑减量或停药
4	危及生命	危及生命	症状控制不佳时考虑减量或停药

## 2.6 口腔症状

包括感觉异常、味觉改变、口干和口腔炎等。口腔症状的处理原则：一般不需要调整剂量或停药；如发生溃疡，暂停2~3 d治疗有利于愈合；针对口腔溃疡和口角炎进行缓解治疗(予漱口水、止痛剂和支持疗法)。

## 2.7 肝毒性

中国国内乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染率较高，在使用靶向药物治疗前建议进行HBV检测和评估肝炎的严重程度，并在治

疗期间密切监测病毒数量；化疗前可预防应用拉米夫定、恩替卡韦等抗乙肝病毒药物，降低HBV再激活和急性肝炎的发生率。另一方面，国内大量的酒精肝和脂肪肝患者，也需要采取相关干预对策。

## 2.8 骨髓抑制

肾癌靶向治疗发生的骨髓抑制，主要表现为中性粒细胞减少症。以舒尼替尼为例，其处理原则和策略见表6。

表6 中性粒细胞减少症的处理原则

注意监测和报告感染征象(如体温> 38 ℃)
3度中性粒细胞减少无需减少靶向药物用量
3~4度中性粒细胞减少伴发热或感染应停药，直至中性粒细胞减少恢复至1度以下或基线水平，随后剂量减少12.5 mg后重新开始治疗
若白细胞减少2度及以上给予升白药物，皮下注射，每天1次，直至白细胞升至正常

## 3 不良反应管理过程中用药方案调整共识

### 3.1 个体化用药原则

要实现最大疗效，规范化用药是关键，后者与恰当的剂量暴露、足够的治疗持续时间和正确的不良反应处理密切相关；特别在患者不良反应不可耐受的情况下，如何通过科学干预避免剂量减小和治疗中止，是临床医生无法回避的问题。

要实现规范化治疗基础上的合理用药，临床医生必须对这些影响因素有清晰的认识。首先，要保证靶向治疗药物的剂量，这是临床医生必须重视的一个原则性问题。

以国内常用的舒尼替尼为例，发生3/4级以上不良反应之后，目前的方案或剂量调整策略主要有如下几种：方案有4/2转为2/1方案、37.5 mg持续用药方案、其他剂量减少方案<sup>[9]</sup>。目前，国际上对4/2方案转为2/1方案的认可度较高。其他靶向药物的方案或剂量调整，应该坚持个体化的原则。

### 3.2 剂量优先原则

综上所述，虽然多数不良反应可以得到很好的临床控制，但是毕竟有一些不良反应需要通过减量或调整方案来延长药物暴露时间，最大化临床获益。我们知道，不同患者之间的差异性巨大的，因此，需要根据不良反应管理

原则，采取个体化的方案或剂量调整好策略。在方案或剂量调整之后，如果不良反应症状依然无法得到有效控制，必须及时终止治疗。

## 4 专家共识总结

晚期肾癌靶向治疗的最终目标是提高这些患者的肿瘤控制效果和生活质量。这一目标的实现，一方面，需要临床医生规范化用药，通过科学管理潜在的不良反应，最大化延长用药时间和保证足够的药物暴露剂量；另一方面，医生、护士与患者之间的良好合作，对于临床疗效也非常重要。总结国内的临床经验和参考国际上的研究进展，国内顶级的泌尿外科和肿瘤内科专家多数认可积极的不良反应管理模式，在此基础上达成国内第一份权威的晚期肾癌靶向治疗不良反应专家共识。

在对不良反应的认识方面，专家们一致认为：不良反应是普遍存在的；不同靶向治疗药物相关的不良反应谱存在个体化差异；多数的不良反应症状较轻，危及生命的不良反应少见；部分不良反应(无危及生命危险)是药物暴露的标志物之一，必须权衡疗效和潜在的不良反应。

在不良反应的处理原则方面，专家们一致认为：多数的不良反应强度为轻度至中度(1/2级)，在治疗的早期出现，通过常规的临床处

理,可以得到很好的控制,不需要治疗中止或永久性剂量减小;一些较重的3/4级不良反应,需要积极的临床干预(部分情况下调整剂量或减量),症状控制之后,应该坚持足够的药物暴露和延长用药时间<sup>[10]</sup>;对于控制失败,导致患者无法耐受或者危及生命的不良反应(肝毒性),可以考虑停药或更换治疗方案;患者和医师应当了解治疗中断或剂量减小对治疗结局的潜在影响。

在不良反应的临床管理方面,专家们一致认为:积极管理不良反应,延长用药时间,保证足够的药物剂量暴露,对于最大化靶向药物的临床疗效非常关键;临床医师和护理人员应该不断提高对药物不良反应的认识,应该积极在MDT模式下提高不良反应管理效果<sup>[11]</sup>;某些不良反应是难以克服的,患者和医师都必须清楚地了解临床疗效与潜在的不良反应风险<sup>[12]</sup>;医师需要花费大量精力减轻影响生活质量的不良反应,开展积极教育和沟通,提高患者的依从性<sup>[13]</sup>。

## 5 展望

随着药物选择手段的增多和临床经验的丰富,不良反应发生率在未来会不断减少,其临床管理水平会持续提高。临床医师、护士和患者应当了解不良事件的发生可能与对治疗的良好应答相关,必须权衡潜在的获益和风险。

多学科MDT管理模式近年来在国内获得越来越多的重视,该管理模式对于靶向治疗的临床管理是非常重要的,有助于提高不良反应的处理水平,提高患者的依从性,增强最大化靶向治疗的临床疗效。患者的依从性管理,对于疗效的提升非常关键,对于构建更加和谐的医患关系也是必不可少的。

作为国内第一份权威的多学科参与的晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识,该共识主要解决了原则性的指导。其他的临床问题,包括不良反应发生程度的判断标准和干预手段的选择,有待更深入的专家讨论和达成共识,期待有更适合中国人的个体晚期肾癌治疗方

案。未来,在MDT模式和患者依从性管理方面,需要更多的指导性建议。肾癌是异质性肿瘤,个体化用药是关键,随着精准医学的发展,通过严密的检测和预估来管理不良反应,最大化临床用药,有可能会给临床管理带来更多的便利。

## [参 考 文 献]

- [1] EISEN T, STERNBERG C N, ROBERT C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(2): 93-113.
- [2] GRUNWALD V, KALANOVIC D, MERSEBURGER A S, et al. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach [J]. *World J Urol*, 2010, 28(3): 343-351.
- [3] PORTA C, LEW A, HAWKINS R, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(6): 1517-1526.
- [4] MOTZER R J, HULSON T E, CELLA D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722-731.
- [5] MOTZER R J, HULSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124.
- [6] DIENSTMANN R, BRANA I, RODON J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs [J]. *Oncologist*, 2011, 16(12): 1729-1740.
- [7] RINI B I, COHEN D P, LU D R, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(9): 763-773.
- [8] HENG D Y, XIE W, BIARNASON G A, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy [J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2637-2642.
- [9] MOTZER R J, HUTSON T E, OLSEN M R, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(12): 1371-1377.
- [10] DI FIORE F, RIGAL O, MÉNAGER C, et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1811-1813.

[ 11 ] GRUNWALD V, KALANOVIC D, MERSEBURGER A S. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach [ J ] . World J Urol, 2010, 28(3): 343-351.

[ 12 ] LARKIN J, FISHMAN M, WOOD L, et al. Axitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: recommendations for therapy management to optimize outcomes [ J ] . Am J Clin Oncol, 2014, 37(4): 397-403.

[ 13 ] LACOUTURE M E, WU S, ROBERT C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib [ J ] . Oncologist, 2008, 13(9): 1001-1011.

- 李 刚 辽宁省肿瘤医院  
 李汉忠 北京协和医院  
 刘久敏 广东省人民医院  
 刘孝东 昆明医科大学第一附属医院  
 李 涛 福建省立医院  
 罗 宏 重庆市肿瘤医院  
 吕 强 江苏省人民医院  
 欧彤文 首都医科大学宣武医院  
 浦金贤 苏州大学附属第一医院  
 潘铁军 广州军区武汉总医院  
 齐 隽 上海交通大学医学院附属新华医院  
 沈柏华 浙江大学附属第一医院  
 沈周俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院  
 史本康 山东大学齐鲁医院  
 田 野 首都医科大学附属北京友谊医院  
 夏 丹 浙江大学附属第一医院  
 谢若云 福建医科大学附属协和医院  
 王 禾 第四军医大学唐都医院  
 魏 强 四川大学华西医院  
 翁志梁 温州医科大学附属第一医院  
 邢金春 厦门大学附属第一医院  
 薛学义 福建医科大学附属第一医院  
 杨书文 河北医科大学第二医院  
 杨 庆 天津市肿瘤医院  
 姚友生 中山大学孙逸仙纪念医院  
 曾 浩 四川大学华西医院  
 张慕淳 吉林大学中日联谊医院  
 张 骞 北京大学第一医院  
 张奕荣 温州医科大学附属第一医院  
 张征宇 南京军区南京总医院  
 周芳坚 中山大学附属肿瘤医院  
 周 骏 安徽医科大学第一附属医院  
 朱绍兴 浙江省肿瘤医院  
 邹征云 南京鼓楼医院

**中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识  
 专家组成员**

组 长：叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院  
 副组长：郭 军 北京大学肿瘤医院

**参加人员(以汉语拼音字母为序):**

- 毕 锋 四川大学华西医院  
 边家盛 山东省肿瘤医院  
 蔡晓虹 四川省肿瘤医院  
 陈 嘉 江苏省肿瘤医院  
 陈立军 中国人民解放军第三〇七医院  
 陈 明 东南大学附属中大医院  
 陈 彤 南方医院  
 崔传亮 北京大学肿瘤医院  
 崔心刚 第二军医大学附属长征医院  
 崔同建 福建省立医院  
 董 隽 中国人民解放军总医院  
 杜传军 浙江大学医学院附属第二医院  
 凡 杰 上海市第一人民医院  
 苟 欣 重庆医科大学附属第一医院  
 郭 刚 中国人民解放军总医院  
 郭剑明 复旦大学附属中山医院  
 郭增清 福建省肿瘤医院  
 何志嵩 北京大学第一医院  
 江 军 第三军医大学新桥医院  
 金百冶 浙江大学附属第一医院  
 孔祥波 吉林大学中日联谊医院  
 李长岭 中国医学科学院肿瘤医院

**执笔人:**

- 施国海 复旦大学附属肿瘤医院  
 李学松 北京大学第一医院