

· 诊疗安全共识 ·

肾癌分子靶向药物——阿昔替尼用药安全共识

(中国医促会泌尿健康促进分会,中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会)

关键词:肾细胞癌;阿昔替尼;分子靶向治疗;安全性;共识

中图分类号:R737.11

文献标志码:M

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.11.003

阿昔替尼是一种高选择性血管表皮生长因子受体亚型 1,2,3 抑制剂,与索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼这些多靶点酪氨酸激酶抑制剂相比,具有更高的选择性,阿昔替尼对于血管生长因子受体可发挥抑制效应。2012 年 1 月美国食品及药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准阿昔替尼上市,多项指南建议将其用于一线分子靶向药物治疗失败的晚期肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)患者的二线治疗^[1]。与索拉非尼相比,阿昔替尼二线治疗可显著延长患者的无进展生存期。虽然疗效及安全性良好,但阿昔替尼用于晚期 RCC 的一线治疗仍有待商榷,目前仅有美国国立综合癌症网络(the National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议将阿昔替尼用于转移性 ccRCC 的一线治疗。阿昔替尼的起始治疗剂量为 5 mg,口服,2 次/d。研究认为不同的患者需制订不同的治疗剂量,需进行个体化的治疗剂量滴定,才能使患者获得较好的客观缓解率^[2]。另外,阿昔替尼的不良反应谱与其他常见酪氨酸激酶抑制剂类似,但其毒副作用的程度相比轻微、可控。为获得最佳的疗效以及最小的毒副作用,仍需对于如何个体化地选择合适患者,以及最佳剂量的制定进行深入研究。另外,阿昔替尼在晚期 ccRCC 患者的新辅助及辅助治疗领域也取得了一定的初步疗效,但仍需对这些初步研究结果进行深入研究。最近,随着程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)免疫检查点抑制剂领域的深入研究及应用,已有多项临床研究证实可将阿昔替尼与 PD-1 或 PD-L1 单抗联合用于国际转移性肾细胞癌数据库联盟(International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)中高危晚期 ccRCC 患者的一线治疗,与标准的舒尼替尼单药治疗相比,联合治疗可获得较长的无进展生存期,且不良反应可控^[3-4]。目前这种分子靶向药物联合新型免疫检查点抑制剂的新型治疗模式,已被 EAU 及 NCCN 等多项指南

推荐。

因此,综合阿昔替尼上市 7 年来临床研究结果及真实世界经验,本共识旨在对以下几方面的问题进行详细介绍:如何正确地选择阿昔替尼靶向治疗的适应证;如何制订患者个体化的药物使用剂量及疗程;如何预防或处理药物不良反应;如何推荐新辅助及辅助治疗,如何进行联合治疗;如何对患者进行随访等。总之,基于安全有效的使用阿昔替尼,本共识将从适应证、具体治疗方案实施、不良反应管理等方面进行介绍。

1 实施操作

1.1 阿昔替尼治疗前患者评估及知情教育

阿昔替尼治疗前的患者评估是保障用药安全、减少不良反应的重要环节,也是药物选择及疗效预测的重要依据。评估内容包括以下 3 个方面:①肿瘤评估,建议采用 IMDC^[5]风险评估模型对患者的进展死亡风险进行评估,继而协助制定合理的治疗方案。②患者基本健康状况评估,包括合并症、并发症、既往病史、药物治疗史、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、生活质量评分。③阿昔替尼相关不良反应的专项基线评估,包括基线血压、基线心电图、心功能评估、血常规化验(红细胞数、血红蛋白、红细胞比容、白细胞数、中性粒细胞计数、血小板数)、尿常规化验(尿蛋白等)、生化指标(肝、肾功能检查等)、甲状腺功能(TSH、T3、T4 等)以及合并用药。根据评估结果,决定患者是否适用阿昔替尼或是否需要调整剂量。以上各项评估结果应详细记录,以便治疗过程中作为重要参考。

治疗前的知情教育可通过面对面交流、电话/新媒体随访、疾病知识宣传手册、患者教育等方式,使患者充分了解拟用治疗药物的疗效和安全性知识,在此基础上坚持药物治疗期间密切随访、配合处理不良反应、调整心态积极与疾病抗争的信心,实现患者端的疗效获益最大化。

治疗前知情教育应包括阿昔替尼治疗常见不良反应及随访节点要求。应特别强调阿昔替尼常见的不良反应为腹泻、高血压、疲乏、食欲减退、恶心、发声

收稿日期:2020-06-08

修回日期:2020-07-01

<http://jmurolgy.xjtu.edu.cn>; zgmnwk.cug.top

困难、掌跖红肿疼痛(手足)综合征^[6],同时也应嘱咐患者关注相对少见的不良反应,如血液学毒性及肝功能异常,定期复查血常规和生化检验。指导患者对各项不良反应做详细记录,建议提供可供患者咨询的途径及紧急情况下的就诊路径。应告知患者多数不良反应在开始治疗后的6个月内发生,随着治疗时间延长,发生率逐步稳定或降低,帮助患者建立信心,鼓励患者积极治疗。但出现蛋白尿、外周性水肿和血肌酐上升时应当及时处理。

专家共识推荐:推荐采用IMDC风险评估模型评估晚期肾癌患者靶向药物治疗的预后;推荐在确定阿昔替尼治疗方案前完成对患者疾病及健康状况基线状态的评估;治疗前对患者进行全面的用药安全与知情教育。

1.2 阿昔替尼治疗适应证及方案的合理化选择 分子靶向药物在肾癌治疗中主要包括局限性高危肾癌术后辅助治疗、转移性肾癌的全身性治疗、局限性肾癌的新辅助治疗及选择性转移性肾癌减瘤手术的术前用药。靶向药物的术后辅助治疗是在治愈性外科手术治疗后,根据患者肿瘤的复发转移风险,选择合适药物进行预防性治疗,期望达到最大限度降低肿瘤复发转移风险的临床目的。但针对肾癌术后的辅助治疗,目前仍然面临高危人群选择、药物合理化选择、药物暴露剂量及强度和辅助治疗安全性等诸多亟待解决的临床问题。高危局限性肾癌术前新辅助治疗则是希望使用分子靶向药物达到缩小原发肿瘤体积或降低肿瘤分期的作用,为术前评估无法完全切除的肿瘤争取根治机会,并最大限度降低手术风险、提高手术安全性,甚至肿瘤体积缩小后获得保留肾单位的手术机会,最终尽可能使患者在术后获得临床治愈的目的。因此,新辅助治疗药物、治疗周期、手术时机的选择至关重要。与“新辅助治疗”概念相近但又有区别的是,靶向药物可作为转移性肾癌患者原发病灶甚至转移病灶减瘤手术的术前用药,减瘤手术的目的在于:通过减少肿瘤负荷、降低原发病灶相关细胞因子的产生、增加靶向药物对残余肿瘤的敏感性,最终延缓病情进展。但在靶向药物具有良好疗效的治疗时代,转移性肾癌患者是否还需要在全身系统化治疗的同时行原发病灶甚至转移病灶的切除手术,一直存在争议。根据肿瘤对靶向药物的治疗反应、患者身体状况、药物治疗相关不良反应等合理选择患者应该是目前进行减瘤手术的最优策略,转移性肾癌的系统化治疗应是靶向药物治疗的最主要适应证,但由于不同酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物的作用靶点差异、对靶点的亲和力差异及抗肿瘤分

子机制的不同,临床如何利用不同药物的特点、结合患者肿瘤特征和患者全身状况,合理化选择靶向药物进行针对性系统化治疗是制约患者从靶向药物治疗中获得最大化生存获益的关键。本节将对晚期转移性肾癌患者的标准二线靶向治疗药物—阿昔替尼,在肾癌治疗各个适应症和方案的合理化选择方面进行详细阐述,旨在使患者的治疗安全、有效。

1.2.1 高危肾癌新辅助阿昔替尼治疗适应证及方案的合理化选择 一项阿昔替尼的II期临床试验中,共有24例患者接受了新辅助治疗,原发灶的中位缩瘤率达28.3%,11例(45.8%)患者肿瘤缩小达30%及以上,疾病稳定率达54.2%^[7]。该结果表明阿昔替尼用于肾癌新辅助治疗时疗效确切,且患者有较好的耐受性。研究后续结果显示,接受阿昔替尼新辅助治疗后的手术标本可见大量肿瘤治疗后组织病理学改变,进一步提示了阿昔替尼作为肾癌新辅助治疗的临床应用前景。

专家共识推荐:目前关于阿昔替尼作为肾癌新辅助治疗的研究证据较少,后期需更大规模研究证实,临床上可根据患者情况选择合适患者采用阿昔替尼用于新辅助治疗。

1.2.2 高危肾癌术后辅助阿昔替尼治疗适应证及方案的合理化选择 ATLAS研究报道了阿昔替尼作为肾癌(pT2或N+)术后辅助治疗的结果:阿昔替尼和安慰剂两组疗效和不良反应均无差异^[8]。尽管无统计学差异,IRC评估结果发现高危患者(pT3、Furhman \geq 3,或pT4/N+)可能从阿昔替尼辅助治疗中获益($HR=0.735$;95% $CI:0.525\sim1.028$; $P=0.0704$)^[8]。

专家共识推荐:对于pT2或N+的高危肾癌,阿昔替尼并不能带来生存获益,对于复发风险更高的患者,阿昔替尼可能有生存获益。但由于其辅助治疗证据不足,阿昔替尼尚未获得相关治疗的适应证,目前在临床实践中将阿昔替尼用于高危肾癌术后辅助治疗需谨慎考虑。

1.2.3 转移性肾癌阿昔替尼适应证及方案合理化选择 阿昔替尼于2012年被美国FDA批准作为转移性肾癌的标准二线治疗方案,并于2015年国内获批。因此,阿昔替尼的适应证主要是针对一线药物治疗失败的晚期转移性肾癌。与其他TKI类药物相比,阿昔替尼具有靶点亲和力高、特异性强、疗效可靠、不良反应小、患者依从性高等特点^[9]。AXIS研究结果显示^[1,10],与索拉非尼相比,接受阿昔替尼治疗患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显延长(8.3个月 vs. 5.7个月, $P<0.0001$),客观

缓解率亦明显改善(23% vs. 12%, $P=0.001$)。接受细胞因子或舒尼替尼一线治疗失败的患者,接受阿昔替尼二线治疗中位 PFS 时间分别长达 12.2 个月和 6.5 个月。来自法国、意大利、日本等国家的真实世界数据显示,阿昔替尼作为二线药物治疗晚期转移性肾癌患者的总体中位 PFS 为 5.8~9.3 个月,总体肿瘤客观缓解率 20%~32%,患者总体生存时间最长达到 27 个月^[11-13]。

阿昔替尼的疗效和不良反应与血药浓度呈线性相关,但由于不同个体间血药浓度差异大^[9],为保证疗效,AXIS 临床研究中高达 38% 的患者接受了剂量调整(增量),即“剂量滴定”。随后,RINI 等 2 期临床研究^[14-15]中证实了剂量滴定可进一步提高阿昔替尼疗效的临床价值,并建议临床进行阿昔替尼剂量滴定方法:若患者在接受标准剂量(5 mg, bid)治疗的 2 个周期内未出现 2 级及以上不良反应,同时未观察到血压升高(>150/90 mmHg),即进行剂量调整。一项国内数据表明,58 例接受阿昔替尼治疗的肾癌患者中,26 例(44.8%)患者接受了剂量滴定,滴定前后患者不良反应种类及发生率均无明显变化。接受滴定和未滴定患者中位 PFS 和 OS 分别为 20.0 vs. 13.0 个月、29.0 vs. 23.0 个月^[16]。值得注意的是,该中心接受剂量滴定的病例中,高达 73.1% 的患者为被动滴定,而主动滴定患者的客观缓解率达 57.2%,显著高于被动滴定组(29.2%)。因此,临床上应该根据滴定标准更多更大胆地尝试主动滴定,以保证患者肿瘤疗效的最大化。2019 年 ASCO-GU 会议上公布了派姆单抗和 Avelumab 分别联合阿昔替尼作为转移性肾癌患者一线治疗的两项 3 期临床研究结果^[3-4]。结果显示:派姆单抗联合阿昔替尼治疗的客观缓解率达 59.3%,中位 PFS 达 15.1 个月;Avelumab 联合阿昔替尼的客观缓解率为 55.2%,中位 PFS 为 13.8 个月。两种联合治疗在提高患者疗效的同时,并没有增加治疗相关毒副反应。两种联合治疗方式随即在 2019 年 4~5 月被 FDA 批准成为治疗转移性肾癌的新的一线治疗方案。基于国内 PD-1 抑制剂晚期适应症未获批、费用及不良反应问题等的实际情况,目前国内将阿昔替尼联合免疫治疗作为晚期肾癌一线治疗耐药后的一种选择和尝试。

专家共识推荐:阿昔替尼主要是针对一线细胞因子或舒尼替尼等治疗失败的转移性肾癌患者的标准二线治疗药物,一般采用标准剂量(5 mg, bid)进行治疗,部分患者在治疗期间应根据患者相关毒性反应的发生及严重程度,适当进行药物剂量滴定,以保证阿昔替尼治疗患者的总体疗效。除此之外,阿昔替尼联

合不同免疫靶点抑制剂的联合治疗在转移性肾癌的一线治疗领域已经取得了令人惊喜的临床疗效,并获得国外指南推荐。尽管目前免疫治疗药物尚未在国内获批适应证,但在患者可及范围内,这种新的阿昔替尼联合免疫靶点抑制剂的一线治疗方案值得推荐。

1.3 临床具体操作及分子靶向药物剂量调整方案

1.3.1 阿昔替尼剂量滴定 阿昔替尼治疗效果与血药浓度相关,治疗浓度 >300 ng/mL 者与 <300 ng/mL 者相比,PFS 显著延长(13.8 个月 vs. 7.4 个月, $P=0.003$)^[17]。由于阿昔替尼代谢受较多因素影响,标准治疗剂量可能并不能达到最佳治疗浓度^[9]。

临床实践中,对每个患者实施反复的血药浓度测定是不可行的,但是可以根据患者其他易于测定的指标或临床症状,进行个体化的剂量滴定。基于血药浓度低者不良反应可能更低和安全性方面的考虑,目前较为公认的阿昔替尼滴定的增量标准为^[10,14,18-20]:① ECOG 评分 ≤1;② 血压 ≤150/90 mmHg;③ 连续 2 周服用 ≤2 种降压药物;④ 无 3~4 度不良反应;⑤ 无剂量减量。

具体操作流程为:5 mg, bid, 连续 2~4 周给药后,若符合增量标准,则可以增量至每次 7 mg, 2 次/d 给药。在连续 2 周给药后,若符合增量标准,则可以进一步增量至最大每次 10 mg, 2 次/d。当发现不良反应时,需根据其严重程度进行剂量调整。对于血液系统不良反应,1~3 级不良反应可维持相同药量给药;4 级不良反应则需停药(4 级的淋巴细胞减少除外),待恢复至 2 级以下,再减量 1 个水平重新开始给药。对于非血液系统不良反应,1~2 级不良反应可维持相同药量给药;3 级不良反应可以减量 1 个水平给药;4 级不良反应则需停药,待恢复至 2 级以下,再减量 1 个水平重新开始给药。若连续 2 次血压超过 150/100 mmHg(间隔 >1 h,且在充分的降压药物处理下),减量 1 个水平给药;若血压 >160/105 mmHg,或 24 h 尿蛋白 >2 g,则需停药至血压低于 150/100 mmHg、尿蛋白 <2 g,再减量 1 个水平给药。对于 5 mg, bid 不能耐受的患者,可考虑减量至每次 3 mg, 2 次/d,或进一步减量至每次 2 mg, 2 次/d 给药。具体流程见图 1。

1.3.2 阿昔替尼剂量滴定的时机和优势人群 目前前瞻性的试验数据主要是在用药 2~4 周后即开始评估剂量调整的有效性^[1,4,9-10,14-15,17-18]。有观点认为,在阿昔替尼治疗 6 个月后不良反应降低^[21],可推迟阿昔替尼剂量滴定的时间。还有研究认为可在疾病进展后进行阿昔替尼剂量滴定^[22]。至于优势人群,大多数回顾性分析的结论是具有良好预后因素的患者

可能更能从阿昔替尼剂量滴定中获益^[22],但因这些研究的回顾性分析性质和入组病例数量限制,结论尚需进一步证实。

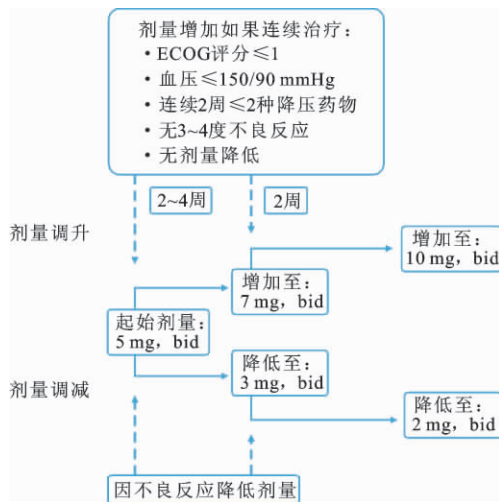


图1 阿昔替尼剂量滴定操作流程

专家共识推荐:阿昔替尼治疗晚期肾癌需要平衡药物疗效(反应率、生存时间)和安全性(药物毒性、患者生活质量)。按照剂量优先的原则,通过剂量滴定,达到增加疗效和安全用药的目的。

1.4 疗效评估手段及方法 阿昔替尼的主要作用机制是抗肿瘤血管生成,因此多数的作用体现在抑制肿瘤细胞生长上,影像学上表现为肿瘤减小、强化减弱及肿瘤坏死,与预后相关^[23]。晚期肾癌阿昔替尼治疗疗效的评估以影像学检查为主,按照 RECIST 1.1 进行淋巴结转移病灶和内脏转移病灶的评估。

具体的评估流程为:在系统治疗前对所有的病灶进行影像学检查,可采用CT、核磁或PET-CT检查,根据中国临床肿瘤学会肾癌诊疗指南2019版和美国NCCN肾癌指南2020.2版推荐,在接受靶向治疗期间,每6~16周进行复查评价疗效。根据病情的发展速度,可适当延长或缩短评价间隔。另外有Choi标准等标准将肿瘤大小与密度改变相结合,能较好地反映治疗缓解带来的生存获益。但目前仍缺乏大规模应用的数据与基础。

专家共识推荐:RECIST标准仍是临床研究与实践中应用的主要疗效评价标准。临床医生需要根据实际情况,将Choi标准等标准结合起来灵活应用,特别是治疗中出现空洞、囊性等密度改变的情况,应考虑用新标准来判定是否真性进展。

2 临床风险事件的管理和控制

2.1 阿昔替尼治疗不良反应的预防和处理策略 晚期肾癌VEGFR-TKI靶向药物的不良反应具有一定的共性,如手足综合征、高血压、血液学毒性、疲乏、腹

泻等。常见各种不良事件具体可参照“肾癌靶向药物治疗安全共识中3.1靶向治疗不良反应的预防和处理对策”部分^[24]。

2.1.1 肝功能障碍 阿昔替尼引起的肝功能障碍的具体表现包括胆红素升高、转氨酶(ALT、AST)升高、肝功能衰竭等。根据AXIS试验^[10]报道,发生率最高的肝功能障碍不良反应为ALT升高,而所有等级的ALT升高的发生率也仅为2.0%,3级以上的发生率只有0.3%。轻度肝损害患者服用阿昔替尼时,无需调整起始剂量(Child-Pugh分级:A级)。当基线肝功能中度肝损害患者服用阿昔替尼时,起始剂量应减半(Child-Pugh分级:B级)。可根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低随后剂量。当出现3级或4级药物相关的肝功能不良反应时应中断用药,若无法恢复应终止治疗。当患者在随后的肝功能化验中显示肝功能指标严重下降,或出现其他的肝功能衰竭征状时,不可重新开始给药治疗。

专家共识推荐:在使用阿昔替尼治疗时,应增加监测频率。开始治疗前和治疗过程中应当进行肝功能检测,在治疗前4个月至少每月监测一次,之后也应定期监测,根据肝损的严重程度进行相应处理。

2.1.2 血管栓塞 血管栓塞包括动脉血管栓塞和静脉血管栓塞事件。AXIS研究中22例(3%)患者报告静脉血栓栓塞事件,4例(1%)动脉栓塞和血栓事件;动脉栓塞中短暂性脑缺血发作3例,发生率为0.8%;视网膜动脉闭塞1例,发生率为0.3%^[10]。当怀疑有短暂性脑缺血发作、脑梗塞、肺栓塞或深部静脉血栓症时,需要详细问诊并进行CT、MRI等图像诊断。当发现异常时,立即减量、停药或中止给药。确认有无栓塞源基础疾病,根据需要,进行抗凝治疗、血栓溶解治疗等适宜的处置。

专家共识推荐:对于阿昔替尼治疗过程中可能出现的血管栓塞相关不良反应需要保持警惕,可根据病理情况,咨询专科医生,早期诊断,尽早治疗。有发生此类事件风险或此类事件病史的患者应慎用阿昔替尼。

2.1.3 可逆性脑白质后部综合征 可逆性脑白质后部综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)为伴随从脑中毛细血管渗出血浆成分以及血管性水肿的临床放射学疾病分类。RPLS的症状包括头痛、痉挛发作、嗜睡、精神错乱、失明、视觉障碍、神经障碍、轻度至重度高血压。AXIS试验中,发生了1例白质脑病,发生率0.3%^[10]。当怀疑是RPLS时,可以用大脑图像特别是非造影MRI进行诊断。

专家共识推荐: 病性发作和有 RPLS 相关症状/体征的受试者,如出现高血压、头痛、警觉下降、精神功能改变和视力丧失(包括皮质性盲)应先进行处理,高血压管理、抗痉挛药给药等适宜的处置,并建议暂时停用本品。此后,可根据医生的判断考虑恢复治疗。

2.1.4 发声困难 TKI 药物引起发声困难的可能原因是黏膜血管密度或微血管通透性下降,进而导致黏膜下层和黏膜的细胞外基质失水。异常血管(如毛细血管)扩张,可能对黏膜产生团块效应,从而干扰黏膜波形,使之变得不对称。可嘱患者多喝水,避免刺激(如粉尘、吸烟、酒精、工业化学物质),足量饮水不但能降低发声困难风险,还能改善发音费力,建议患者避免喊叫或耳语,以降低发音张力。发声困难的分级见表 1。

专家共识推荐: 应做好患者教育,做好预防措施。3 级或声嘶发生后 3 个月仍未缓解者,可考虑转至耳鼻喉科就诊,怀疑有严重的基础性病因者,不论持续时间,均需转诊。

表 1 发声困难的定义和 CTCAE 分级^[25]

分级	症状
1 级	轻度或间歇性声嘶或声音改变;完全能听懂;自愈
2 级	中度或持续性声音改变,打电话时偶尔可能需要重复,但仍能听懂;需要医学评价
3 级	重度声音改变,包括说话以耳语为主

2.2 并发症和意外事件的处置 胃肠道穿孔及瘘管形成的发生与处理:AXIS 试验中,阿昔替尼引起肛门脓肿和肛瘘各 1 例,发生率均为 0.3%^[10]。专家共识推荐:有病例报告研究描述接受靶向治疗的 RCC 患者再次接受放疗出现胃肠道穿孔^[26]。当怀疑是消化道穿孔或瘘管时,应进行诊断检查(腹部 X 光、腹部 CT 等)。当根据临床所见、图像所见等怀疑消化道穿孔时,请中止给药。根据需要咨询外科医生,进行包括手术的必要处置。

3 小结

阿昔替尼作为多个国内外指南推荐的晚期转移性肾细胞癌患者的二线治疗用药,为一线分子靶向治疗失败的晚期肾癌患者带来了新的希望,该药不但可有效治疗对一线靶向药物产生抵抗的晚期肾癌患者,而且还可通过“剂量滴定”的方式,为患者制定个体化的治疗方案,使患者得到最佳的生存获益。该药物不良反应轻微、可控、耐受性良好。另外,随着最新的免疫检查点抑制剂获批使用,已有多项临床研究认为,阿昔替尼与这些免疫治疗单抗联合使用,可获得比单

独使用舒尼替尼更佳的疗效,多项国外指南已推荐将这种“联合治疗”方案作为晚期肾癌患者的一线治疗用药。本安全共识从适应证选择、个体化治疗剂量滴定及方案选择、药物不良反应管理及治疗随访等方面对阿昔替尼在晚期肾癌患者中的应用进行了原则性的概括与总结。期待广大临床医师在实际用药环节中,能够安全有效地使用阿昔替尼进行治疗,提升治疗的安全性及有效性。相信随着国际上相关临床试验结果的更新及我国临床用药经验的积累,本安全共识也会随之进行必要的更新与补充。

编辑与执笔专家(按姓氏笔画排序)

- 朱国栋 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
朱耀 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
张争 北京大学第一医院泌尿外科
黄吉炜 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科
盛锡楠 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
曾浩 四川大学华西医院泌尿外科

参与审稿与讨论专家(按姓氏笔画排序)

- 王玉杰 新疆医科大学第一附属医院泌尿外科
王东文 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
孔垂泽 中国医科大学第一附属医院泌尿外科
孔祥波 吉林大学中日联谊医院泌尿外科
史本康 山东大学齐鲁医院泌尿外科
齐隽 上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科
齐琳 中南大学湘雅医院泌尿外科
许恩赐 福建医科大学附属协和医院
纪志刚 中国医学科学院北京协和医院泌尿外科
宋继文 山西省肿瘤医院泌尿外科
贺大林 西安交通大学第一附属医院泌尿外科
高新 中山大学附属第三医院泌尿外科
黄翼然 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科
龚侃 北京大学第一医院泌尿外科
梁朝朝 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科
魏强 四川大学华西医院泌尿外科

参考文献:

- [1] MOTZER RJ, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 552-562.

- [2] ORNSTEIN MC, WOOD L, ELSON P, et al. Clinical effect of dose escalation after disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2):e275-e280.
- [3] RINI BI, PLIMACK ER, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12):1116-1127.
- [4] MOTZER RJ, PENKOV K, HAANEN J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12):1103-1115.
- [5] HENG DY, XIE W, REGAN MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5794-5799.
- [6] VAN DEN BROM RR, VAN ES SC, LELIVELD AM, et al. Balancing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 46:63-72.
- [7] KARAM JA, DEVINE CE, URBAUER DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5):874-880.
- [8] GROSS-GOUPIL M, KWON TG, ETO M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment for renal cell carcinoma: Results from the phase III, randomized ATLAS Trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12):2371-2378.
- [9] RUGO HS, HERBST RS, LIU G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: Pharmacokinetic and clinical results[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24):5474-5483.
- [10] RINI BI, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9807):1931-1939.
- [11] D'ANIELLO C, VITALE MG, FARNESI A, et al. Axitinib after sunitinib in metastatic renal cancer: Preliminary results from Italian "Real-World" SAX Study[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:331.
- [12] MIYAKE H, HARADA KI, OZONO S, et al. Assessment of efficacy, safety, and quality of life of 124 patients treated with axitinib as second-line therapy for metastatic renal-cell carcinoma: Experience in real-world clinical practice in Japan[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(1):122-128.
- [13] MATIAS M, LE TEUFF G, ALBIGES L, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79:185-192.
- [14] RINI BI, MELICHAR B, UEDA T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12):1233-1242.
- [15] RINI BI, TOMITA Y, MELICHAR B, et al. Overall survival analysis from a randomized phase II study of axitinib with or without dose titration in first-line metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(6):499-503.
- [16] 张浩然, 张兴明, 朱旭东, 等. 阿昔替尼剂量滴定在治疗晚期转移性肾癌中的临床应用及疗效评价[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2019, 50(3):409-414.
- [17] RINI BI, GARRETT M, POLAND B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: Results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(5):491-504.
- [18] HUTSON TE, LESOVOY V, AL-SHUKRI S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13):1287-1294.
- [19] RINI BI, WILDING G, HUDES G, et al. Phase II study of Axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27):4462-4468.
- [20] RIXE O, BUKOWSKI RM, MICHAELSON MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(11):975-984.
- [21] RINI BI, ESCUDIER B, HARIHARAN S, et al. Long-term safety with axitinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(6):540-547.
- [22] TOMITA Y, UEMURA H, OYA M, et al. Patients with metastatic renal cell carcinoma who benefit from axitinib dose titration: Analysis from a randomised, double-blind phase II study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):17.
- [23] SIROUS R, HENEGAN JC, ZHANG X, et al. Metastatic renal cell carcinoma imaging evaluation in the era of anti-angiogenic therapies[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(6):1086-1099.
- [24] 中国医促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿科学专业委员会. 肾癌靶向药物治疗安全共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(10):791-800.
- [25] TRASK PC, DUECK AC, PIAULT E, et al. Patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events: Methods for item selection in industry-sponsored oncology clinical trials[J]. *Clin Trials*, 2018, 15(6):616-623.
- [26] INOUE T, KINOSHITA H, KOMAI Y, et al. Two cases of gastrointestinal perforation after radiotherapy in patients receiving tyrosine kinase inhibitor for advanced renal cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:167.

(编辑 何婷)