

· 诊疗安全共识 ·

肾癌分子靶向药舒尼替尼用药安全共识

(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专业委员会)

关键词:肾细胞癌;舒尼替尼;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.1009-8291.2020.10.002

舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,主要通过抑制肿瘤新生血管发挥治疗效果。自从2006年被美国食品与药品管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准上市以来,舒尼替尼就成为转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的一线治疗药物。在过去的10多年中,有关舒尼替尼的多项临床试验及真实世界研究,为泌尿外科医师提供了许多舒尼替尼治疗肾癌的宝贵经验。虽然有很多研究数据证实舒尼替尼的剂量与疗效成正相关,但舒尼替尼相关的毒副作用比较常见而且严重、复杂^[1]。因此,在临床实际操作中,医师改变了舒尼替尼的治疗方案或剂量,例如将传统的“4/2方案(口服50 mg, 1次/d, 连续4周, 休息2周)”修改为“2/1方案(口服50 mg, 1次/d, 连续2周, 休息1周)”,或者将“50 mg, po, qd”修改为“37.5 mg, po, qd”等以减轻药物的不良反应,并获得较好的疗效。此外,将舒尼替尼与其他分子靶向药物联合使用,与单药治疗相比,并未显著改善晚期RCC患者的预后疗效。另外,舒尼替尼也被用于高危患者的术后辅助治疗,目前认为ASSURE及S-TRAC研究得出的结论并不一致,可能与纳入研究对象的临床分期与进展风险分层不同、疗程不一致等因素有关。另外,这些研究目前尚未得出患者总生存期方面的数据,因此将舒尼替尼用于术后辅助治疗的疗效,仍无法得出肯定的结论。随着舒尼替尼与免疫检查点抑制剂以及相关疫苗联合治疗研究的不断深入,舒尼替尼在晚期RCC治疗领域的前景值得期待。

综合舒尼替尼上市10多年来的临床研究结果及临床使用经验,本共识旨在对如何正确掌握舒尼替尼治疗的适应证,如何针对不同患者制订个体化的药物治疗剂量及疗程,如何预防或处理药物不良反应,如何根据疗效及不良反应调整药物的治疗剂量、方案及疗程,以及如何在治疗过程中对患者进行随访等问题进行详细介绍。为进一步规范晚期肾癌分子靶向药物舒尼替尼的治疗,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 舒尼替尼治疗前患者评估及知情教育

舒尼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,建议采用国际转移性肾细胞癌数据库联盟(International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)风险评估模型^[2]行进展死亡风险评估,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舒尼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、尿常规化验、生化指标(肝、肾功能检查等)、甲状腺功能以及合并用药。根据评估结果,决定患者是否适用舒尼替尼及用药方案(4/2方案或2/1方案)。

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,使患者充分了解治疗药物的疗效、安全性及药物使用后患者身体的某些变化,在此基础上坚定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,实现疗效获益最大化。

治疗前知情教育包括舒尼替尼治疗常见不良反应及随访节点要求。应强调舒尼替尼最常见的不良反应为白细胞减少、疲乏及手足综合征,并特别提醒患者高度重视血液学毒性(白细胞减少及血小板减少),嘱咐患者按随访要求复查血常规^[3]。指导患者对各项不良反应做详细记录,并提供可供患者咨询的途径及紧急情况下的就诊路径,特别是发现血液学毒性后应及时就诊,采取必要措施。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,不良反应的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。治疗前应充分告知患者舒尼替尼治疗过程中方案及剂量调整的可能性较大,嘱患者每周期必须随诊,以确保治疗的安全性和有效性。

专家共识推荐:推荐先采用 IMDC 风险评估模型评估晚期肾癌患者的风险及预后,再对患者疾病及健康状况基线状态进行评估,并确定舒尼替尼药物治疗的具体方案,最后对患者进行全面的用药安全与知情教育,并进行随访管理方面的指导。

1.2 舒尼替尼治疗的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转移性肾癌的全身性治疗、局限性高危肾癌术后辅助治疗、局限性高危肾癌的新辅助治疗及转移性肾癌行减瘤手术的术前用药。术后辅助治疗是在治愈性外科手术后,根据肿瘤复发转移风险,选择合适药物进行预防性治疗,以期达到最大限度降低肿瘤复发转移风险的目的。但术后辅助治疗目前仍然面临高危人群选择、药物合理化选择、药物暴露剂量和强度以及安全性等诸多亟待解决的临床问题。新辅助治疗则是希望使用靶向药物缩小原发肿瘤体积或降低肿瘤分期,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,甚至争取保留肾单位的手术机会,最终尽可能达到临床治愈的目的。因此,新辅助治疗药物、治疗周期、手术时机的选择至关重要。在靶向药物具有良好疗效的治疗时代,是否还需要在全身系统性治疗的同时行原发或转移病灶的切除手术,一直存在争议。根据肿瘤整体对靶向药物的治疗反应、患者身体状况及对靶向药物的耐受性等合理选择患者应该是目前进行减瘤手术的最优策略。转移性肾癌应该是靶向药物治疗的最大适应证,但由于不同药物作用靶点差异、靶点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全身状况,合理化选择靶向药物进行系统性治疗是制约患者从治疗中获得最大化生存的关键。本节将对晚期转移性肾癌的标准一线靶向药物—舒尼替尼,在肾癌治疗各个适应证和方案的合理化选择进行详细阐述,旨在提高药物的安全性和有效性。

1.2.1 高危肾癌新辅助舒尼替尼治疗的适应证及方案的合理化选择 目前,针对高危肾癌术前新辅助治疗尚缺乏充足临床证据证实靶向药物的有效性。一项前瞻性临床试验研究纳入 20 例拟行根治性肾脏切除术的肾癌患者,采用舒尼替尼 37.5 mg/d 持续治疗 3 个月,17 例(85%)肿瘤缩小,平均直径缩小 11.8%^[4]。随后的一项回顾性研究结果提示:72 例计划接受手术的患者中,83%的病灶出现缩小,部分缓解率达 19%,R. E. N. A. L. 评分的肿瘤复杂性降低了 59%,而 3 级及以上的不良反应仅为 7%^[5]。上述两项研究提示通过舒尼替尼的术前新辅助治疗,可能增加手术完整切除率、增加手术安全性。

专家共识推荐:肾癌术前的新辅助治疗可能增加手术完整切除率、增加围手术期安全性、甚至使患者获得保留肾单位的机会等优势,但同时也存在延误最佳手术时机、靶向药物治疗后增加手术难度、停药和手术时机标准缺乏等问题,而且靶向药物新辅助治疗缺乏前瞻性研究证据。因此,共识专家一致认为,在缺乏足够临床证据的情况下,临床医生需要根据患者病情、治疗诉求及医疗技术条件等综合考虑后,谨慎选择舒尼替尼进行新辅助治疗。

1.2.2 高危肾癌术后辅助舒尼替尼治疗的适应证及方案的合理化选择 尽管局限性肾癌通过外科手术可能治愈,但仍有 20%~30%的患者在术后出现复发或转移。因此,高危局限性肾癌患者的术后辅助治疗值得重视。目前已报道了两项关于舒尼替尼在高危肾癌术后辅助治疗的大型前瞻性临床试验。AS-SURE 研究^[6]中,647 例高危肾癌患者接受舒尼替尼辅助治疗 1 年,但与安慰剂组患者相比,舒尼替尼不能延缓术后复发时间。随后的亚组分析结果显示^[7]:即使是 pT3/4 或淋巴结阳性的高危患者(358 例)亦无法从辅助治疗中获益。但另一项有关舒尼替尼辅助治疗的前瞻性临床试验 S-TRAC 研究^[8-9]获得了阳性结果,该研究纳入了 615 例高危肾透明细胞癌患者,结果显示:舒尼替尼组(50 mg,4/2 方案)的中位无病生存期(disease-free survival,DFS)为 6.8 年,而安慰剂组为 5.6 年($HR=0.76;95\%CI:0.59\sim0.98;P=0.03$)。导致以上两项研究差异的原因可能与不同研究纳入高危患者的标准不同、治疗过程中药物暴露强度不一及肿瘤的病理类型差异等有关。毋庸置疑的是,S-TRAC 研究是目前唯一一项高危肾癌术后辅助治疗研究中取得成功的临床研究,舒尼替尼能够降低患者术后 15%的复发率。

基于上述研究结果,美国 FDA 最终批准舒尼替尼成为高危肾透明细胞癌术后的标准辅助治疗药物,NCCN 指南也以 2B 类证据进行了相关适应证推荐。临床医生通过对相关高危复发临床研究数据的分析,发现局限性肾癌术后复发转移风险与肿瘤直径(≥ 7 cm)肿瘤分期($\geq T3a$)、ISUP 分级 3~4 级、肿瘤出现坏死及肉瘤样或横纹肌分化密切相关^[10-11],这些临床病理信息可能更好协助临床医生选择可能从辅助治疗中获益的高危肾癌患者。

专家共识推荐:外科手术是局限性肾癌的治愈性治疗方案,但临床上总有局限性患者术后存在高复发转移风险,针对这些高危人群,需要采用有效的辅助治疗可能会降低患者复发转移风险。共识专家一致认为:在谨慎选择合适的高危肾癌患者、充分与患者

沟通辅助治疗的必要性及风险、制定预防与及时处理治疗相关并发症的临床预案的情况下,推荐使用舒尼替尼作为肾癌术后预防复发的辅助治疗药物。

1.2.3 转移性肾癌舒尼替尼治疗的适应证及方案合理化选择 2006年,基于舒尼替尼在Ⅲ期临床试验中的卓越表现,美国FDA批准其用于转移性肾癌治疗的标准一线药物,舒尼替尼显著改善了转移性肾癌患者的预后;舒尼替尼治疗mRCC患者的总体疾病控制率达78.5%,中位PFS和OS分别为11.0和26.4个月^[12]。舒尼替尼的标准治疗方案为每天口服50 mg,连续治疗4周后停药2周,简称4/2方案。现有研究证据表明,舒尼替尼的药物暴露剂量越高,肿瘤治疗效果越好^[13]。然而,长期暴露于高剂量药物导致患者的毒副作用愈加明显,增加治疗期间减量或停药的概率,同时也是制约临床医师决策的绊脚石,这种现象在亚洲人群中尤为明显^[14-17]。为了更好地平衡疗效和安全性,已有不同替代方案相继被提出。例如,2012年MOTZER等^[18]比较了标准4/2方案和37.5 mg连续用药方案,发现连续用药方案的疗效和安全性并不优于标准用药方案。随后,一项随机对照试验(RESTORE)发现2/1方案相较于4/2方案的毒副作用更轻,无失败生存率(failure-free survival,FFS)更高^[19]。RAINBOW研究提示,初始接受4/2方案的患者转为2/1方案后(4/2-2/1方案),3级及以上不良反应发生率由45.7%显著下降至8.2%。同时4/2-2/1方案和维持2/1方案两组中位PFS分别为30.2个月和10.4个月^[20]。随后,多项回顾性研究显示:舒尼替尼4/2-2/1方案的疗效和安全性均优于标准4/2方案和初始2/1方案^[21]。

专家共识推荐:舒尼替尼是治疗晚期转移性肾癌的标准一线治疗药物。其疗效与剂量保留强度线性相关,为保证该药物疗效最大化和毒性反应最小化,推荐在临床实践中舒尼替尼标准方案治疗后根据患者的疗效评估和毒性反应进行方案或剂量调整。

1.2.4 舒尼替尼在转移性肾癌减瘤手术的适应证及方案合理化选择 在细胞因子时代,针对转移性肾癌患者原发病灶减瘤手术能够明显延长患者总生存时间^[22]。即使在靶向药物治疗时代,接受靶向药物联合原发病灶减瘤手术治疗患者的总生存时间仍然比单纯使用靶向药物治疗患者延长10~12个月^[23-24],但IMDC数据的亚组分析中发现,IMDC评分超过3分以上的转移性肾癌患者无法从减瘤手术中获益。而CARMENA研究结果的公布则将这一争议再次推上风口浪尖,该研究结果表明,在中/高危死亡风险的转移性肾癌患者中,舒尼替尼单药治疗的疗效甚至

优于减瘤手术联合舒尼替尼的综合治疗,二者的中位OS分别为18.4和13.9个月^[25]。然而,该研究可能存在试验设计和实施上的缺陷,这些偏倚可能是最终导致试验结果和临床观察结果出现偏差的主要因素。随后公布的SURTIME研究则在减瘤手术时机的把握方面给临床医生提供了一些值得借鉴的线索,SURTIME研究设计的初衷就是希望解答系统治疗和减瘤性手术孰先孰后的问题。很可惜,SURTIME研究由于入组标准设计过于严格,造成入组远远没有达到预期目标。但从研究的初步结果来看,支持先做系统治疗的观点^[26]。因此,对于转移性肾癌原发病灶的减瘤手术价值尚需基于人群的大宗临床数据的证实。

靶向药物治疗时代,针对转移病灶的切除手术对转移性肾癌患者预后的价值更是缺乏证据,但临床实践中不乏接受这样治疗的患者。SUN等^[27]对2006年至2013年NCDB数据库中的转移性肾癌患者进行数据分析,结果发现28.3%(1 976/6 994)患者接受了针对转移病灶的切除手术,在接受靶向药物治疗的患者中,接受过转移病灶切除的患者死亡风险较仅接受药物治疗患者下降14%($P=0.008$),亚组分析更发现不同转移灶切除手术对患者的生存获益存在明显差别,骨、肝、脑等转移病灶切除手术无法使患者获益,而肺转移病灶的切除手术显著延长患者的总体生存。

专家共识推荐:共识专家一致认为,临床医生需要全面准确评估转移性肾癌患者的肿瘤状态、身体状况及肿瘤对全身药物治疗的反应,必要时通过泌尿肿瘤MDT模式决定是否在系统治疗的同时实施原发病灶或转移病灶的减瘤性手术。是否选择转移病灶的切除手术需要根据患者转移病灶的负荷和数目、转移病灶的累及器官及患者身体状况等因素综合评价,做好转移病灶外科手术和生存及生活质量的利弊权衡,是转移病灶减瘤手术成败的关键。

1.3 临床具体操作及剂量调整方案

根据舒尼替尼的药代动力学特点,每日重复给药或按治疗方案重复周期给药,将在10~14 d内达到稳定的药物浓度。因此,不良事件常常在第3周开始出现^[17-28]。这些毒性反应可影响患者治疗耐受性及依从性,即便在Ⅲ期临床试验的受控环境中,舒尼替尼停药率仍超过20%^[12]。在中国患者人群中,舒尼替尼50 mg 4/2方案开始治疗后14 d,3级及以上的手足综合征、转氨酶升高、贫血、血小板降低的比例也高于国外患者^[29]。因此,优化舒尼替尼给药方案以达到维持剂量强度,并降低药物毒性反应,从而改善患者生活质量,对目前单一疗法以及将来可能的联合

疗法尤为重要。

1.3.1 2/1 给药方案 舒尼替尼 50 mg、qd 2 周,其后停药 1 周(2/1 给药方案)是最常用的剂量调整的方案。国内外的研究数据均表明,2/1 给药方案中,口腔黏膜炎症、手足综合征、腹泻和皮疹等毒性的发病率明显降低,同时能够维持疗效,生存获益不受影响^[30-33]。北京大学肿瘤医院开展的一项舒尼替尼 2/1 方案一线治疗 mRCC 患者的探索性研究结果显示,其疗效与全球 III 期临床研究相当,其客观缓解率分别为 45.5% 和 47%,疾病控制率为 72.7% 和 87%,中位 PFS 为 17.0 个月和 11.0 个月,中位 OS 达 26.0 个月和 26.4 个月。同时,主要不良反应及其发生率与之前舒尼替尼相关研究类似,但 3~4 级不良反应发生率明显降低^[34]。

1.3.2 中国患者人群的药物调整模式 A6181132 临床研究共入组 105 例中国受试者接受 4/2 方案治疗,中位 PFS 时间为 14.2 月,中位 OS 时间为 30.7 月,ORR 为 31.1%,手足综合征、肝功能损伤、贫血和血小板降低比例比国外患者高。剂量调整方案为:①毒性反应在 1/2 级时,维持原有剂量水平;②毒性反应 3 级时,停药至毒性≤1 级(非血液学毒性)或 2 级(血液学毒性)后,开始原剂量水平治疗。若再次出现 3 级反应,则下调 1 个剂量水平;③毒性反应 4 级时,停药至毒性≤1 级(非血液学毒性)或 2 级(血液学毒性)后,下调 1 个剂量水平开始治疗

1.3.3 初始剂量调整 起始剂量为 50 mg、qd,并通过以下因素进行调整:①年龄>65 岁;②血清肌酐>2 mg/dL;③体重<50 kg。如果患者存在上述因素之一,则剂量降低至 37.5 mg/d;如果存在两个或更多因素,则剂量降低至 25 mg/d,然后以 12.5 mg 的速度增量,直至达到患者的最大耐受剂量^[35]。与标准 4/2 方案相比,该 2/1 方案^[36]不良反应显著降低,生存获益相似,研究的缺陷是采用回顾性设计,病例数量少,无药代动力学数据。

1.3.4 连续给药方案(continuous dosing regimens, CDD) 基于减少中断时间的假设,最早探索的方案是减量连续给药 37.5 mg、qd 治疗。但不同研究的结果表明,低剂量强度的治疗并没有显示出更好的耐受性,

基于效果试验,并不推荐 CDD 取代 4/2 方案^[17,37-38]。

专家共识推荐:中国患者人群中,舒尼替尼 50 mg、qd 4/2 方案在手足综合征、骨髓抑制等方面的毒副反应更重,需根据毒副反应优化抗血管生成药物,实现个体化给药,以达到维持剂量强度和降低药物毒性反应的目的。舒尼替尼 50 mg、qd 2/1 方案毒副反应降低,生存获益与 4/2 方案相当,可以作为替代方案。

1.4 疗效评估手段及方法

尽管实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)建立于化疗时代,其主要依据影像学测量肿瘤大小来评估病情,但这正是肿瘤治疗的中心着力点;因此,晚期肾癌靶向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。另一方面,由于靶向药物的主要作用机制是抗肿瘤血管生成,而非直接杀死肿瘤细胞,多数的作用体现在抑制肿瘤细胞生长上;因此,评定为疾病稳定(stable disease, SD)的患者比例高,影像学上除了可能表现为肿瘤减小外,还可以表现为强化减弱及肿瘤坏死,且与预后相关^[39]。

对晚期肾癌疗效评价标准最先进行探索的是 Choi 标准,该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^[40](表 1)。有专家建议引用 Choi 标准用于既往 RECIST 标准评价为进展病例的再确认,对于 Choi 评效未达进展的患者仍建议原方案继续靶向治疗。在 Choi 标准的基础上,MASS(morphology, attenuation, size, and structure)标准将一些特殊的 CT 强化方式(起初中心坏死的部分出现明显的增强;原本均匀一致的无强化低 CT 值的区域出现新的增强)定义为进展,具有较好的敏感性和特异性^[41](表 2)。由于考虑到强化因素,对于 CT 增强扫描有了更高的要求,因此该标准较 Choi 标准要求更高。

表 1 Choi 疗效判断标准^[42]

疗效	定义
CR	所有病灶消失,没有新病灶
PR	CT 显示病变大小减少≥10%,或瘤内 CT 值减少≥15%;没有新病灶
SD	没有达到 CR、PR 或 PD 的标准;没有因肿瘤进展引起的症状加重
PD	CT 显示病变增大≥10%和瘤内 CT 值不能满足 PR 的标准;出现新病灶;瘤内出现新结节,或瘤内存在的结节增大

表 2 MASS 疗效三分法^[41]

疗效	标准
有效	没有出现新病变,同时具有下列任一点:①肿瘤直径缩小 $\geq 20\%$ ^a ;②一个或多个主要实性增强病变明显的中央坏死或明显的密度降低 ^b (≥ 49 Hu)
稳定	不满足有效或无效的标准
无效	具有下列任一点:①在没有明显坏死的情况下肿瘤直径增加大于 20% ^a ;②新的转移灶,明显的中央填充 ^c ,或以前的均值低密度非增强肿块出现新的增强。

^a肿瘤直径是根据 RECIST 标准靶病灶最长径总和,脑转移病灶不包括在 MASS 标准中;^b明显的中央坏死定义为经过治疗后一个主要的实性增强肿块 50% 以上的中央区域变为水样密度(坏死);明显密度降低定义为在感兴趣区域影像学上一个肿块全部或接近全部的 CT 值减少 ≥ 40 Hu,治疗前 CT 显示薄壁的肺病变和明显的囊性或坏死病变不列入这种评价;^c明显的中央填充定义为明显的中央坏死变为瘤内中央区域完全或接近完全的增强。

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,将上述新标准与 RECIST 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 舒尼替尼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——3.1 靶向治疗不良反应的预防和处理对策”部分^[43]。由于舒尼替尼靶向治疗中不同患者不良反应的差异,对于复杂的舒尼替尼不良反应的处理建议由 MDT 团队协作决定,MDT 团队诊疗可优化 mRCC 患者舒尼替尼治疗中的全程管理,有助于改善患者预后、生活质量等。

2.1.1 骨髓抑制 舒尼替尼的骨髓抑制不良反应发生率较其他靶向药物高,来自于 COMPARZ 研究中关于亚洲人群与欧美人群接受舒尼替尼治疗安全性差异的亚组分析显示亚洲人群的血液学毒性发生率较高^[44]。舒尼替尼的血液学不良反应需特别注意。骨髓抑制包括中性粒细胞减少、血小板下降和贫血等。对于中性粒细胞减少,共识专家认为:需要注意监测和报告感染征象(如体温 $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$);1度中性粒细胞减少无需减少舒尼替尼用量;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,每日1次,直至白细胞升至正常。对于血小板减少,共识专家认为:3度血小板减少,应停药直至血小板减少恢复至1度以下或基线水平。如再次出现3度血小板减少,用药剂量应减少。对于贫血,共识专家认为:患者出现头晕眼花、气短或其他贫

血症状时应予以重视,排除甲状腺功能降低的可能;3度贫血应暂停用药,直至恢复至2度以下或基线水平,然后以同样剂量水平重新开始治疗;如再次出现3度贫血,用药剂量减少12.5 mg,必要时给予维生素B12和铁剂及对症支持治疗。

专家共识推荐:治疗前和治疗期间需定期监测血常规,根据不良反应程度及时调整给药方案,并需密切监测。

2.1.2 甲状腺功能减退 已有病例报道和回顾性研究明确显示,使用舒尼替尼的患者中有4%~35%的会出现甲状腺功能减退,其机制尚不明确^[45-46]。共识专家认为:I~II级甲状腺功能减退一般对激素替代治疗有效的患者无需调整舒尼替尼剂量;III级甲状腺功能减退影响个人日常生活活动,需要住院治疗;IV级危及生命,需要紧急治疗。预防措施包括在基线时对所有患者进行甲状腺功能检查;每个周期治疗开始前和治疗结束时进行甲状腺功能检查;乏力等一般症状也可见于甲状腺功能减退早期,应注意鉴别;应及时对甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进进行治疗,以维持甲状腺功能正常状态。对发生甲状腺功能减退的患者应给予甲状腺激素替代治疗,建议咨询内分泌科医生。

专家共识推荐:大多数情况下,甲状腺激素替代治疗可有效控制症状,对于甲状腺激素替代治疗无效建议咨询内分泌医生。

2.1.3 心功能不全 舒尼替尼治疗转移性肾癌患者的III期临床研究中,左室射血分数下降是左室功能不全的主要表现。左心室射血分数下降的发生率为10%,但仅2%的患者出现III度心脏毒性反应,或近期发生过心血管不良事件^[12]。在整个治疗过程中需监测心力衰竭的体征或症状,包括监测慢性心衰的临床症状和体征。心脏功能分级和临床处理见表3,可能需要通过永久停用舒尼替尼控制心力衰竭。共识专家认为:对有心血管危险因素或近期发生过心血管事件的患者,应监测CHF的临床体征和症状。射血

分数降低,出现难治性或不易控制的心力衰竭;需要心室辅助装置,静脉注射升压药物治疗或心脏移植。对于无心血管危险因素的患者,应在基线时测定射血分数,舒尼替尼对QT间期延长存在剂量依赖效应,

表3 心脏毒性反应及药物剂量调整方案

分级	左心室射血分数分级	处理
I度	异常,静息性射血分数(EF) $<60\% \sim 50\%$;短轴缩短率(SF) $<30\% \sim 24\%$	原剂量继续治疗
II度	异常,静息性EF $<50\% \sim 40\%$;SF $<24\% \sim 15\%$	维持原给药剂量继续治疗,除非发生下列情况:①LVEF无症状下降20%,或降至正常低限以下;②需要干预的发作性心室节律异常(非紧急事件);暂停给药直至毒性降至1度以下,随后减少12.5 mg继续治疗
III度	CHF症状且对干预治疗有应答,静息性EF $<40\% \sim 20\%$;SF $<15\%$	暂停给药直至毒性降至1度以下,随后减少12.5 mg继续治疗;如出现充血性心力衰竭症状立即停药
IV度	难治性或控制较差的CHF,EF $<20\%$,需安装心室辅助装置、外壳心室减容术或心脏移植干预	终止给药

2.2 并发症和意外事件的处置

2.2.1 出血 舒尼替尼组对比细胞因子的一线治疗临床研究中,140/375例(37%)受试者发生了出血事件。大部分为1级或2级;仅有1例既往未经治疗的受试者发生严重胃出血^[12]。血小板下降也可能增加出血风险。共识专家认为:对于血小板下降引起的出血可参照“骨髓抑制不良反应的处理策略”。常规升血小板治疗,给药开始时没有脑转移的患者,当出现晕厥等神经系统异常时,也请考虑脑转移以及脑出血的可能性;当怀疑脑出血时,需立即进行头部CT等图像检查。

专家共识推荐:应注意生命体征、血液检测(血红蛋白、凝血参数)等。当发现异常时,需要及时减量、停药或中止给药。根据需要进行止血、输血等适宜的处置。

2.2.2 高血压危象 既往未经治疗的晚期肾细胞癌研究中,舒尼替尼组32/375例(9%)和IFN- α 组3/360例(1%)受试者出现了严重高血压(收缩压 >200 mmHg或舒张压 >110 mmHg)^[12]。危及生命的高血压并发症如恶性高血压、暂时性或永久性神经功能缺损、高血压危象等,需要紧急干预。共识专家认为:高血压危象的治疗应遵循以下原则:①建议最初30~60 min内将血压降低到安全水平;②建议第1~2 h内使平均动脉压迅速下降,但下降幅度不超过25%,一般在近期血压升高值的2/3左右;③不建议使血压急骤降低,因其可导致组织灌注不足或梗死(如合并缺血性脑卒中、主动脉夹层等患者需特别注意)。

专家共识推荐:高血压危象的具体诊疗措施可参考《中国急诊高血压危象管理专家共识》^[47]。当患者血压正常即重新开始给予较低剂量的舒尼替尼后,如

可导致室性心律失常。有QT间期延长病史、服用抗心律失常药物、既往有心脏病、心动过缓和电解质异常的患者,应定期进行ECG检查和检测血钾、血镁。

果出现高血压危象证据,应考虑停药。

2.2.3 剥脱性食管炎 表皮剥脱性食管炎又称创伤剥脱性食管炎,是一种以食管黏膜急性损伤为主要临床表现的食管炎。肾癌靶向治疗中,剥脱性食管炎较为罕见,但确有病例队列报告舒尼替尼引起的剥脱性食管炎^[48-49]。共识专家认为:患者感觉胸骨后吞咽疼痛不适,可伴有恶心、呕吐、呕鲜血、黑便;患者多在食管炎发生急性期和修复早期就诊,处理及时,预后良好。确诊后尽早禁食,停用靶向药物。视情况禁食24~72 h不等,可不禁水,药物治疗包括急性损伤期的止痛、止血、抑酸、口服黏膜保护剂、胃动力药。伴有感染时,可适量应用抗生素,出血较多或损伤达肌层的患者,病情凶险,必须住院观察治疗,减少并发症。

专家共识推荐:对于舒尼替尼治疗过程中较罕见的剥脱性食管炎不良反应需要保持警惕,早期诊断,尽早治疗。

3 小结

舒尼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一线治疗用药,在我国已经积攒了10多年的治疗经验,该药极大地延长了晚期肾癌患者的无进展生存期及总生存期。本安全共识从治疗适应证选择、具体用药剂量及方案、药物不良反应管理及治疗随访等方面对舒尼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,能够安全有效的使用舒尼替尼对晚期肾癌患者开展治疗,不断降低药物的不良反应,提升治疗的安全性及有效性,使晚期肾癌患者得到最佳的生存获益。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(按姓氏拼音排序)

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(按姓氏拼音排序)

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] SCHMID TA, GORE ME. Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Ther Adv Urol, 2016, 8(6): 348-371.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] HELLENTHAL NJ, UNDERWOOD W, PENETRANTE R, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2010, 184(3): 859-864.
- [5] LANE BR, DERWEESH IH, KIM HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma[J]. Urol Oncol, 2015, 33(3): 112. e15-e21.
- [6] HAAS NB, MANOLA J, UZZO RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10032): 2008-2016.
- [7] HAAS NB, MANOLA J, DUTCHER JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the assure randomized trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1249-1252.
- [8] RAVAUD A, MOTZER RJ, PANDHA HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2246-2254.
- [9] MOTZER RJ, RAVAUD A, PATARD JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results[J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 62-68.
- [10] WOLFF I, MAY M, HOSCHKE B, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(5): 744-750.
- [11] EDWIN JA, JAY DR, DANIEL DS, et al. Defining individual recurrence risk following surgery for high risk non-metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 6S) Abstr: 664.
- [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(2): 115-124.
- [13] HOUK BE, BELLO CL, POLAND B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(2): 357-371.
- [14] TOMITA Y, SHINOHARA N, YUASA T, et al. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(12): 1166-1172.
- [15] YOO C, KIM JE, LEE JL, et al. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(12): 1166-1172.
- [16] KIM HS, HONG MH, KIM K, et al. Sunitinib for Asian patients with advanced renal cell carcinoma: a comparable efficacy with different toxicity profiles[J]. Oncology, 2011, 80(5-6): 395-405.
- [17] LI XS, WU X, ZHAO PJ, et al. Efficacy and safety of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(18): 2920-2924.
- [18] MOTZER RJ, HUTSON TE, OLSEN MR, 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.
- [19] LEE JL, KIM MK, PARK I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type RENal cell carcinoma; RESTORE trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(11): 2300-2305.
- [20] BRACARDA S, IACOVELLI R, BONI L, et al. Sunitinib admin-

- istered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma; the RAINBOW analysis[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2107-2113.
- [21] ZHANG X, SUN G, ZHAO J, et al. Improved long-term clinical outcomes and safety profile of sunitinib dosing schedule with 4/2 switched to 2/1 in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(18): 3303-3310.
- [22] FLANIGAN RC, MICKISCH G, SYLVESTER R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis[J]. *J Urol*, 2004, 171(3): 1071-1076.
- [23] HENG DY, WELLS JC, RINI BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(4): 704-710.
- [24] HANNA N, SUN M, MEYER CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3267-3275.
- [25] MEJEAN A, RAVAUD A, THEZENAS S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 417-427.
- [26] DE BRUIJN RE, MULDER P, JEWETT MA, et al. Surgical safety of cytoreductive nephrectomy following sunitinib: results from the multicentre, randomised controlled trial of immediate versus deferred nephrectomy (SURTIME)[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 437-440.
- [27] SUN M, MEYER CP, KARAM JA, et al. Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(9): 1439-1445.
- [28] CHOW LQ, ECKHARDT SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 884-896.
- [29] QIN SK, JIN J, GUO J, et al. Efficacy and safety of first-line sunitinib in chinese patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(18): 1835-1845.
- [30] NAJJAR YG, MITTAL K, ELSON P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(6): 1084-1089.
- [31] BJARNASON GA, KHALIL B, HUDSON JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(4): 480-487.
- [32] ATKINSON BJ, KALRA S, WANG X, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules[J]. *J Urol*, 2014, 191(3): 611-618.
- [33] NERI B, VANNINI A, BRUGIA M, et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(5): 478-483.
- [34] 崔传亮, 李思明, 迟志宏, 等. 舒尼替尼服药 2 周停药 1 周方案一线治疗转移性肾细胞癌患者的探索性研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(5): 375-378.
- [35] KONDO T, TAKAGI T, KOBAYASHI H, et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma—comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(3): 270-277.
- [36] JONASCH E, SLACK RS, GEYNISMAN DM, et al. Phase II study of two weeks on, one week off sunitinib scheduling in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1588-1593.
- [37] BARRIOS CH, HERNANDEZ-BARAJAS D, BROWN MP, et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(5): 1252-1259.
- [38] ESCUDIER B, ROIGAS J, GILLESSEN S, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25): 4068-4075.
- [39] 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.
- [40] THIAN Y, GUTZEIT A, KOH DM, et al. Revised Choi imaging criteria correlate with clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib[J]. *Radiology*, 2014, 273(2): 452-461.
- [41] SMITH AD, SHAH SN, RINI BI, et al. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 1470-1478.
- [42] SCHMIDT N, HESS V, ZUMBRUNN T, et al. Choi response criteria for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with anti-angiogenic therapies[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3): 632-639.
- [43] 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. 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.
- [44] GUO J, JIN J, HUANG Y, et al. Comparison of PFS and safety for Asian compared to North American and European populations in the phase III trial of pazopanib versus sunitinib in patients with treatment-naive RCC (COMPARZ)[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6_suppl): 366.
- [45] DEMETRI GD, VAN OOSTEROM AT, GARRETT CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [46] HERSHMAN JM, LIWANPO L. How does sunitinib cause hypothyroidism? [J]. *Thyroid*, 2010, 20(3): 243-244.
- [47] 中国医师协会急诊医师分会, 中国高血压联盟, 北京高血压防治协会. 中国急诊高血压诊疗专家共识(2017 修订版)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(1): 1-13.
- [48] GAYAM S, ANUMANDLA A. A rare case of sunitinib-induced exfoliative esophagitis[J]. *ACG Case Rep J*, 2016, 3(4): e155.
- [49] HUANG J, WANG T, HUANG Y. Exfoliative esophagitis in a patient with metastatic renal cell carcinoma during sunitinib treatment[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 436.

(编辑 何婷)