

· 诊疗安全共识 ·

肾癌靶向药物治疗安全共识

(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:肾癌;靶向药物;安全共识

中图分类号:R737.11

文献标志码:M

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.10.003

肾癌死亡人数(renal cell carcinoma, RCC)约占全球所有癌症死亡人数的2%^[1]。局部肾癌可以通过手术治疗,但转移性肾癌仍然是患者生存的重大威胁。初诊时未发生远处转移的肾癌患者中,约20%~40%最终会出现远处转移^[2]。晚期肾癌对传统放化疗不敏感,自2005年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准索拉非尼用于晚期肾癌的治疗以来,晚期肾癌的治疗进入靶向药物治疗为主的时期,相应的靶向药物也层出不穷,先后上市了索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司、贝伐珠单抗、依维莫司、培唑帕尼以及阿昔替尼、乐伐替尼等8种靶向药物,使得晚期肾癌的治疗得到巨大发展,显著改善了晚期肾癌患者的生存。国内目前上市的有索拉非尼、舒尼替尼、依维莫司、培唑帕尼以及阿昔替尼。其中索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼以及阿昔替尼属于酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),而依维莫司属于mTOR通路抑制剂。靶向药物拥有较好的总体治疗效果,为晚期肾癌患者提供了希望。作为临床医生,除了根据指南推荐等级选择合理用药方案以外,还需要根据患者身体状况、药物不良反应谱、经济状况及医保情况等多方面综合考虑。目前临床上对于肾癌越来越强调个体化、综合治疗的理念。靶向药物近年来取得了长足进展,在晚期肾癌综合治疗中的地位不断提高。

针对晚期肿瘤患者的系统化药物治疗需要同时关注疗效和安全性问题。晚期肾癌治疗的各种靶向药物疗效及适应证范围有所差异,但这类靶向药物在毒性反应谱方面具有独特性和相似性,如何做好靶向药物的不良反应管理对进一步改善瘤控、延缓生命起着不容忽视的重要作用。因此,为进一步提高认识并规范晚期肾癌靶向药物治疗,本共识将从条件保障、人员培训、适应证、治疗方案选择、靶向治疗不良反应管理等方面展开讨论,优化肾癌靶向药物方案,管理肾癌靶向药物治疗,平衡药物治疗疗效与安全性,最终实现患者肿瘤治疗获益最大化。

1 医院及科室条件保障

1.1 医院及科室的组织架构

1.1.1 医院保障 与会专家一致认为,近10年晚期

肾癌的系统化治疗全面进入靶向药物治疗时代,多种针对肾癌治疗的靶向药物也已经进入了国家医保目录。但由于靶向药物治疗的特殊性,各级医院急需重视针对肾癌靶向药物的临床治疗。专家一致认为肾癌靶向治疗需在专科(泌尿外科或肿瘤内科)医师指导下开展。由于晚期肾癌患者往往病情复杂多变,药物毒性反应特殊、疗效评估复杂,推荐开展晚期肾癌靶向治疗的医院应该具备多学科会诊机制及疑难患者多学科病例讨论机制。建议医院至少包括泌尿外科、肿瘤内科(肿瘤放疗科、化疗科)、病理科、影像科、核医学、心内科、血液科、肾内科等相关临床科室。同时,建议具备患者肿瘤相关及靶向治疗相关严重不良反应的应急处理机制(包括:应急会诊、科室间转运机制等),以保障接受靶向治疗患者的基本医疗安全。有条件的单位,推荐组织建立肾癌MDT团队和专科护理团队,进一步保证晚期肾癌及靶向药物治疗的全程一体化管理。

1.1.2 科室管理 与会专家一致认为,开展肾癌靶向药物治疗的科室应该具备保证靶向药物治疗患者规范化管理及随访的临床执行能力;应该具备保证及时有效处理靶向药物治疗不良事件的临床应急处理能力;应该具备针对患者进行剂量和用药调整及个性化治疗方案制定和临床决策能力。

1.2 医护人员的配置 肾癌靶向治疗药物选择多、药物不良反应特殊、患者不良反应差异性较大,对临床医护人员提出了极高的业务素质要求。从事晚期肾癌靶向治疗的相关医护人员应接受过规范的专科药物治疗及毒性反应管理培训,并熟悉各种靶向治疗药物选择的基本原则,不同靶向药物方案和剂量选择,及不同药物不良反应的特点及预防处理原则。同时需要具备对接受靶向药物治疗的肾癌患者进行身心教育的沟通能力。

专家共识推荐:肾癌靶向药物治疗要求医护人员必须熟练掌握晚期肾癌疾病特点、靶向治疗适应证、治疗基本原则、方案剂量疗程制定、靶向治疗不良反应的管理和防治等,同时做好患者的身心健康教育,最终保证患者的靶向药物治疗安全有效。

1.3 患者教育及管理 晚期肾癌已进入靶向药物治

疗时代,先后上市了索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、依维莫司以及阿昔替尼等 8 种靶向药物,使得晚期肾癌的治疗得到跨越,显著改善了晚期肾癌患者的生存。但靶向药物治疗的毒性反应往往与患者肿瘤治疗疗效密切相关,针对晚期肾癌患者在治疗前和治疗期间开展药物治疗相关的患者宣教显得极为重要。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,实现患者端的疗效获益最大化。

治疗前的安全与知情教育:患者治疗前的安全与知情教育应包括靶向药物治疗常见不良反应及随访节点要求。一般最常见的不良反应为腹泻、高血压、疲乏、食欲减退、恶心、发声困难、掌跖红肿疼痛(手足)综合征、体重减轻、呕吐、乏力、便秘及血液学毒性等。告知患者多数不良反应(蛋白尿、外周性水肿和血肌酐上升除外)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。

治疗过程中随访管理:治疗过程中随访一般要求每月通过门诊对患者进行不良反应评估,行体格检查及血液学检查,每 3 个月采用 CT、MRI 或骨扫描等对靶向病灶进行评估。不良反应参考标准为 CTCAE 分级,靶向病灶评估参考实体瘤疗效评价标准(RECIST 标准)。对于治疗过程中出现的特定不良反应,可参照本共识“靶向治疗不良反应的预防和处理对策”。

专家共识推荐:结合靶向药物肿瘤治疗与安全性之间的特殊性和关联性,应重视靶向药物治疗的晚期肾癌患者教育及全程管理,保证患者的依从性和治疗的连续性。建议建立规范完善的靶向药物治疗随访制度,对肾癌患者全程治疗进行随访监管,为患者提供疾病信息和身心支持,从而进一步提高患者对靶向药物治疗随访的依从性,最终提高治疗疗效。

2 实施操作

2.1 靶向药物治疗前患者评估及知情教育 患者人群及适应证:肾癌靶向治疗的标准适应证为不能手术的晚期肾癌(包括转移性肾癌或者无法手术的局限进展性肾癌)。但近年来,靶向药物的新辅助及辅助治疗适时用于高危局限性肾癌患者的治疗,在部分患者中的临床疗效得到了体现,如舒尼替尼对照安慰剂辅助治疗术后复发高风险状态肾癌患者的 S-TRAC III 期临床试验证实:术后舒尼替尼辅助治疗可延长肾癌患者无病生存期^[3]。基于此,美国 FDA 已经批准舒

尼替尼用于复发风险较高肾癌患者接受肾切除术后的辅助治疗,该适应证在我国的获批值得期待。同样,还有一些探索性研究将靶向药物治疗用于一些复杂性肾癌患者的术前使用,旨在缩小肿瘤或者癌栓体积,减小手术难度或术中出血等,达到保留部分肾脏或是完整切除肿瘤的目的^[4]。靶向治疗的绝对禁忌证为对药物活性成分或任何辅料过敏者禁用。

治疗前综合评估:在靶向药物治疗前,应全面系统地评估患者的治疗前基线状态和疾病状态。靶向治疗前的综合评估包括患者基本情况、病史、ECOG 评分、生活质量评分^[5]、心脏功能评估、血液学检查(红细胞数、血红蛋白、红细胞比容、白血球数、中性粒细胞计数、血小板数)、尿检查(尿蛋白等)、生化学(肝、肾功能检查等)、甲状腺刺激素(TSH)、游离甲状腺素(游离 T4)以及合并症和合并用药等,对靶病灶治疗前的评估也同样重要,采用合理的影像技术明确所有靶病灶的位置和数目。最后,在用药前依据上述评测结果,采用 MSKCC 或 IMDC 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。

专家共识推荐:靶向药物治疗应用于确诊为不可手术的晚期肾癌患者。推荐在确定靶向药物治疗方案前完成对患者身体和疾病基线状态的评估;对患者进行安全与知情教育;推荐所有患者在确定治疗方案前利用 CT、MRI、骨显像、PET-CT 等检查手段及相关血液学指标准确全面评估肿瘤状态。推荐采用 MSKCC^[6]或 HENG^[7]风险评估模型评估晚期肾癌患者靶向药物治疗的预后;同时,对特殊类型肾癌或者多线治疗失败的肾癌患者可以选择进行基因检测参考以选择更精准的靶向药物治疗方案。

2.2 靶向药物治疗适应证及方案的合理化选择

2.2.1 肾癌新辅助靶向药物治疗适应证和方案的合理化选择 术前辅助药物治疗包括新辅助治疗和假性新辅助治疗^[8]。前者针对人群为未转移的器官局限性或局部晚期肾癌患者,主要针对原发病灶,阻止局部进展或可能发生的转移。后者目标人群为已发生远处转移的晚期肾癌患者,主要目的不仅针对较大的肿瘤体积,还针对多个肿瘤灶。

一项前瞻性的临床试验研究纳入 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,20 例患者中 17 例(85%)肿瘤缩小,平均直径缩小 11.8%^[9]。一项阿昔替尼的 II 期新辅助治疗临床试验中 11 例患者达到 30%以上的肿瘤缩小,13 例肿瘤稳定^[10]。POWLES 等^[4]分析了术前应用培唑帕尼新辅助治疗的 104 例拟行根治性

肾脏切除术的肾癌患者,结果所有肿瘤平均缩小14.4%。而一项旨在评价术前靶向药物治疗对术后并发症发生风险的影响的回顾性研究纳入M1分期转移性肾癌患者(接受术前靶向治疗患者70例,未接受术前靶向治疗患者103例),结果显示除切口并发症($P<0.001$)外,其他并发症如深静脉血栓($P=0.121$)、肺栓塞($P=0.382$)均无组间差异^[11]。总之,新辅助靶向药物治疗可能使肿瘤原发灶缩小或降低分期,减少手术并发症;可能消除小型转移灶,增加保肾手术机会,尽可能缩小手术范围;改善患者的术后康复;术前用药的疗效可为术后选择用药方案提供指导^[12]。当然,也有部分患者疾病进展,失去手术机会,或存在药物不良反应,增加手术并发症的风险^[8]。

专家共识推荐:靶向药物术前治疗已经被越来越多地用于肾癌患者的治疗探索,有助于肿瘤退缩/降期,为手术创造更多机会。但由于尚缺乏大样本前瞻性临床证据,靶向新辅助治疗的临床应用尚需谨慎,并严格筛选患者。专家讨论后认为肾癌患者如存在以下特征可能是采用靶向新辅助治疗的适应证人群:必须行保留肾单位手术但存在技术难度者;需要缩小肿瘤体积或需缩短下腔静脉瘤栓长度,以利于完整切除肿瘤者;肿瘤体积巨大,侵犯邻近脏器难以切除者。

未来是否有新的药物在新辅助治疗方面发挥更大的作用,值得期待。

2.2.2 高危肾癌术后靶向药物治疗适应证和方案的合理化选择 多项前瞻性Ⅲ期临床试验完成了不同靶向药物在肾癌术后辅助治疗疗效的评估,但稍显遗憾的是,仅有S-TRAC研究最终被美国FDA认可,舒尼替尼获批成为预防高危肾癌术后复发的术后标准辅助治疗药物。S-TRAC研究独立评审舒尼替尼辅助治疗能显著改善无病生存率(disease free survival, DFS)($P=0.03$),但研究者评审差异无统计学意义($P=0.08$)。针对索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼和阿昔替尼的ASSURE^[13]、PROTECT^[14]和ATLAS^[15]研究则在总体上均未达到阳性结果。上述临床试验的差异化结果分析提示:不同研究中高危复发风险患者的定义不同、肾癌组织病理学类型差异、接受靶向药物治疗的药物强度差异、患者接受辅助治疗的周期及依从性可能都是最终影响辅助治疗临床研究结果的原因。因此,如何选择最可能从辅助治疗中获益的患者应该是今后临床医生探索的重点之一。

专家共识推荐:目前研究的数据表明,足剂量的靶向药物辅助治疗在某些高危人群中可能改善DFS。但是,尚未有研究明确靶向药物治疗能够显著提高患者DFS与总生存期(overall survival, OS)。

美国药品管理局批准舒尼替尼用于肾切除术后高危肾癌患者的辅助治疗。专家组不推荐常规使用靶向药物辅助治疗肾切除术后高危肾癌患者,但针对高危复发风险患者如病理高分级、高分期T3期患者等可考虑使用靶向药物辅助治疗。

2.2.3 转移性肾癌靶向药物适应证及方案合理化选择 转移性肾癌的治疗已经进入了靶向治疗时代,国内已批准5项靶向药物即索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、培唑帕尼、依维莫司。未来也即将上市更多靶向药物,结合患者的个体情况合理选择靶向药物,才能使靶向药物治疗获得最优结果。目前,我国一线治疗推荐舒尼替尼、索拉非尼和培唑帕尼^[5],而欧洲或美国推荐舒尼替尼、培唑帕尼和贝伐珠单抗作为一线治疗药物^[16],国内外在一线治疗药物的推荐上存在差异。在二线治疗方面,国内指南、美国指南及欧洲指南均推荐依维莫司(mTOR抑制剂)和阿昔替尼,另外国内也推荐二线使用舒尼替尼和索拉非尼^[17]。

专家共识推荐:目前靶向治疗的基本原则是:一线治疗方面,对于低中危的晚期肾癌患者,索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼是首选;二线治疗方面,首先考虑既往的一线治疗及其疗效,如一线接受了细胞因子治疗,索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼均有最高的循证医学证据支持,而对于一线治疗接受了索拉非尼或舒尼替尼治疗,依维莫司具有较高的循证医学证据,同时此序贯TKI治疗也是一项很好的治疗选择。三线治疗方面,如果既往TKI序贯治疗,三线治疗选择依维莫司,如果既往二线接受依维莫司治疗,三线应考虑TKI序贯治疗。当然,最终合理化的选择应该根据每位患者病理情况、分级分期、危险评分、治疗效果和不良反应情况综合考虑。

2.2.4 特殊人群 ①肾非透明细胞癌靶向治疗:肾透明细胞癌占肾癌80%以上,而其他病理类型如乳头状肾细胞癌、嫌色细胞癌、集合管癌等统称为肾非透明细胞癌。目前靶向治疗均是主要针对肾透明细胞癌,而肾非透明细胞癌的前瞻性大样本临床数据较少。

研究者进行了一项多中心、回顾性队列研究来评估卡博替尼用于肾非透明细胞癌的疗效^[18]。22个研究中心共112例肾非透明细胞癌患者接受了卡博替尼治疗,乳头状66例(59%)、Xp11.2转位型17例(15%)、未分类15例(13%)、嫌色细胞型10例(9%)和集合管型4例(4%)。不同组织学亚型的肿瘤,均观察到客观缓解病例:乳头状亚型的总有效率(overall response rate, ORR)为27%、Xp11.2转位型29%、嫌色细胞型30%、集合管型50%和未分类13%,卡博替尼对肾非透明细胞癌显示出有前景的抗

肿瘤疗效,患者的 ORR 达到 27%^[18]。依维莫司二线治疗的扩大临床研究(React 试验)显示肾非透明细胞癌患者客观有效率及疾病稳定率与透明细胞癌患者亚组疗效类似。而舒尼替尼、索拉非尼及阿昔替尼等的临床研究显示其对肾非透明细胞癌的疗效不如肾透明细胞癌。一项舒尼替尼用于肾非透明细胞癌的 II 期临床试验显示肾乳头状癌患者中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为 1.6 个月,肾嫌色细胞癌患者中位 PFS 为 12.7 个月,总体生存时间为 16.8 个月^[19]。依维莫司治疗晚期乳头状肾细胞癌的 II 期临床研究中, I 型及 II 型乳头状肾癌的中位 PFS 分别为 7.9 个月和 5.3 个月。两项 II 期研究(ESPN^[20] 和 ASPEN^[21])将舒尼替尼与依维莫司进行比较,用于转移性肾非透明细胞癌的治疗。ESPN 研究显示依维莫司疗效并不优于舒尼替尼。ASPEN 研究显示,舒尼替尼治疗组的 PFS 期较依维莫司治疗组延长,但是对于高危患者及嫌色细胞癌患者的亚组分析中,依维莫司组的 PFS 较舒尼替尼治疗组延长。研究结果为临床实践中指导肾非透明细胞癌患者的个体化治疗提供了宝贵的循证医学证据。

专家共识推荐:由于卡博替尼目前并未在中国上市,肾非透明细胞癌患者首选参加临床研究,其次使用舒尼替尼或依维莫司,对于具有不良预后特征的患者首选依维莫司。而其他靶向药物虽然缺少直接的大样本 III 期临床研究支持,但均对肾非透明细胞癌有一定效果。

②高龄人群靶向治疗:有研究比较了 116 例小于 75 岁及 28 例大于 75 岁接受阿昔替尼治疗的肾细胞癌患者,两组客观缓解率、PFS 和 OS 均无显著差异。大于 75 岁人群乏力比率高于小于 75 岁人群,其他副作用发生率及生活质量比较两组均无差异^[22]。该研究认为年龄不是转移性肾癌患者选择靶向药物的关键。

专家共识推荐:目前没有研究指出针对高龄转移性肾癌患者的个性化靶向用药选择,但对高龄人群专家组建议可选择副作用相对较小的靶向药物,具体可参照下文“3.1 靶向治疗不良反应的预防和处理对策”部分。

③肾癌伴肉瘤分化:肾癌伴肉瘤样分化在国际泌尿疾病咨询分类(International Consultation on Urological Diseases Classification)中被单独归为一类,未被归为非透明细胞癌的亚类^[23]。肾细胞癌肉瘤样分化与侵袭性生物学、预后不良有关。ESPN 研究^[23]中纳入了 17.6%透明细胞肾癌伴肉瘤样分化患者,相较于非肉瘤样分化的非透明细胞癌患者 16 个

月的中位 OS,这些患者中位 OS 相对更短,为 10.4 个月($P=0.053$)。MICHAELSON 等^[24]进行了一项 II 期临床试验,将舒尼替尼联合吉西他滨用于转移性肾癌伴肉瘤样分化的患者,结果提示对于这类高危肾癌患者,抗血管生成疗法和细胞毒性化疗联合可能是一种选择。NADAL 等^[25]进行的 I 临床试验将卡博替尼联合纳武单抗用于肉瘤分化肾细胞癌患者中获得了 54%的客观缓解率。

专家共识推荐:肾癌伴肉瘤分化预后相对于其他非透明细胞类型肾癌更差,目前没有能显著提高生存获益的靶向药物,药物选择可参照肾非透明细胞癌方案,未来联合治疗可能是治疗该类患者的一个方向。

2.3 疗效评估

2.3.1 生化指标评估 肾癌虽然没有直接反应肿瘤进展的特殊肿瘤标志物,但靶向药物治疗存在骨髓抑制、肝脏毒性、甲状腺功能抑制等潜在的不良风险,因此,定期的生化指标检测与评估同样重要。MSKCC 模型中贫血(女性 <11.5 g/dL 或男性 <13 g/dL)、高乳酸脱氢酶($>$ 正常上限 1.5 倍)、高钙血症(>10 mg/dL)均与转移性肾癌患者的不良预后密切相关^[6]。而 IMDC 模型根据贫血、血小板增多、中性粒细胞增多、卡氏行为状态量表评分(KPS)评分 <80 、一线治疗距诊断时间 <1 年、高钙血症将预后分为 3 个危险分层,分别为低位组、中危组、高危组^[7]。另外,白蛋白^[26]、血中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)^[27]等也是肾癌的预后因素。

专家共识推荐:为保证靶向药物治疗的安全性和持续性,建议患者在接受治疗前完善血常规、尿常规、肝肾功能、甲状腺功能等检查,在治疗后 2~4 周复查以上检查。一方面,血液学指标可能作为患者预后情况的参考;另一方面,可根据血液学不良反应情况调整靶向药物治疗的剂量和方案来获得最大化临床获益。后续随访期间应每 1~2 个月对血生化指标进行监测及复查。

2.3.2 影像指标评估 靶向病灶的影像学评估是靶向药物治疗疗效评估的重要手段。影像学检查的目的在于评估靶向病灶的大小以及有无新出现的局部复发或转移性病灶,并作出相关的治疗方案调整。实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 是目前应用于临床最为常见的疗效评价标准,该标准仅将病灶长径变化纳入疗效评估参考。RECIST1.1 分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展(表 1)。治疗后的随访均要与患者治疗前的基线情况进行对比。

另外,CHOI 等^[28]于 2007 年制定出一个结合肿

瘤病灶大小和密度的变化来评估靶向药物疗效的标准,即 Choi 标准(表 1),该标准最初用于评价伊马替尼对胃肠道间质瘤的疗效。有研究将 Choi 标准及 RECIST1.1 用于评估 35 例转移性肾癌患者,结果提示 Choi 标准可能更好的区别不同的预后组^[29]。LAMURAGLIA 等^[30]对接受 mTOR 治疗的肾细胞癌患者进行分析发现 Choi 标准不能分辨出接受依维莫司治疗患者中 PFS 良好的患者,而改良 Choi 标准可以。2010 年 SMITH 等^[31]根据肿瘤的大小、CT 值改变以及病灶强化变化等情况,提出了肾癌靶向治疗的 MASS(morphology, attenuation, size, and structure) 标准。该标准将疗效分为良好缓解、中等缓解、缓解不良。他们的研究中,MASS 标准评效对较好临床预后的敏感性高于 RECIST 标准。也有研究可通过

表 1 肾癌靶向药物治疗效果评估的 RECIST 标准与 Choi 标准

治疗效果	RECIST 1.1 标准	Choi 标准
完全缓解(CR)	所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至<10 mm	病灶全部消失,无新发病灶
部分缓解(PR)	靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%	肿瘤径线缩小 $\geq 10\%$ 或肿瘤密度(Hu)减小 $\geq 15\%$,无新发病灶,去除不可测量病灶的明显进展
疾病进展(PD)	以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和相对增加至少 20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照);除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm(出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)	肿瘤径线增大 $\geq 10\%$,且密度变化不符合 PR 标准;出现新发病灶;新有瘤内结节或已有瘤内结节体积增大
疾病稳定(SD)	靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考	不符合 CR、PR 或 PD 标准,无肿瘤进展引起的症状恶化

3 临床风险事件的管理和控制

3.1 靶向治疗不良反应的预防和处理对策 靶向药物治疗肾癌时不良反应的管理非常重要。减少因为不良反应而中断治疗的比例更有益于患者的生存获益与生命质量的提高。晚期肾癌靶向治疗相关不良反应的管理需要早期识别、积极管理和优化治疗。靶向治疗不良反应的分级一般采用 CTCAE 分级系统^[34]。下面分类讨论几种常见的靶向药物相关不良反应。

3.1.1 手-足综合征和皮肤毒性 手足皮肤反应(hand-foot-syndrome, HFS)是指影响到手足皮肤的一系列症状,是靶向药物最常见不良反应之一^[35-38]。与化疗所致的 HFS 发生机制不同的是,靶向药物所致的 HFS 与 VEGF 信号受阻后皮肤修补障碍有关。mTOR 抑制剂依维莫司所致 HFS 相对发生率较少,受体酪氨酸激酶抑制剂,如舒尼替尼、索拉非尼所致 HFS 更多见,发生率为 30%~50%^[36-37,39],但值得注意的是,培唑帕尼导致 HFS 的发生率不足 5%。

增强 CT 强度变化判断肿瘤血管负荷从而预测肾癌靶向治疗疗效^[32]。该研究分析了 120 例接受舒尼替尼治疗的肾癌患者,根据靶向病灶 CT 值及其他影像学参数变化分为无反应组和反应组,结果无反应组疾病进展风险高于反应组 5.7 倍^[32]。所以,靶向病灶影像学参数变化在影像指标评估中也具有一定作用。因此对于抗血管生成治疗,通过多种评价手段对体积与密度等进行综合判断,可更真实地反映药物疗效。

专家共识推荐:对靶向病灶每 3 个月进行复查,能及时判断靶向药物的疗效及患者的病情。靶向病灶的评判主要可以参照 RECIST1.1^[33],同时可以结合 Choi 标准、MASS 标准等进行综合判断。应针对不同器官部位的病灶选择最合适的影像学检查方法。

HFS 通常双侧发生,表现为局部皮肤触痛与感觉异常,出现红斑、皮疹、瘙痒、水疱、过度角化、皮肤干裂、蜕皮等。皮肤角质局部增厚,或脂溢性皮炎伴皮肤松垂。通常出现于治疗开始后 3~8 周,且与过敏难以区分。

专家共识推荐:HFS 和皮肤毒性反应应以预防为主。出现 I 级症状(无痛性轻微皮肤改变或皮肤炎症)时,建议在继续保湿、去角质(20%~40%尿素软膏、6%水杨酸软膏或含芦荟软膏)的同时,密切观察皮损变化,维持原靶向药物治疗剂量;若出现 II 级症状(痛性皮肤改变,如剥脱、水泡、出血、水肿等),采取 I 级措施同时,可考虑在出现疼痛情况下使用含 0.05%氯倍他索软膏或 2%利多卡因,必要时进行靶向药物剂量调整;若出现 III 级皮肤症状(重度皮肤改变,伴疼痛,影响个人日常生活),则应中止靶向治疗 1~2 周,必要时请皮肤科会诊,改善皮肤症状恢复至 0~I 级,方可考虑恢复靶向药物的使用。

3.1.2 心血管不良相关事件 ①高血压:高血压是靶向药物治疗最常见的不良反应之一,为血管内皮生

长因子或血管内皮生长因子受体抑制剂类药物共同的不良反应。文献报道 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂类药物治疗相关高血压的发生率为 24%~40%^[37,40],其中 8%~16% 的患者为Ⅲ级以上高血压。国内报道的发生率与国外类似,所有级别高血压的发生率为 15%~37%^[41-42]。

专家共识推荐:靶向药物治疗前需要对患者进行教育,告知血压升高风险、血压监测和记录。服用靶向药物期间患者应告知医生高血压病史及同时使用的其他药物,治疗期间将血压控制在 140/90 mmHg 以下,最好选用 ACEI 或 ARB 类药物。避免应用抑制 CYP3A4 的钙离子拮抗剂,以免产生药物间相互作用,如果需要与影响 CYP3A4 的药物同时给药,则应考虑调整药物剂量^[43]。如患者合并有基础高血压,可以考虑 ACEI/ARB 类药物,联合利尿剂使用时警惕脱水及电解质紊乱,65 岁以上老年患者可适当放宽标准,收缩压控制在 150 mmHg 以内。

②心脏毒性:VEGFR 抑制剂引起的心脏不良事件发生率为 2%~10%,包括左室功能不全[表现为左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降]、局部缺血、心肌缺血或心肌梗死(myocardial infarction, MI)和 QT 间期延长等^[43]。舒尼替尼Ⅲ期临床研究发现其可引起 LVEF 下降,2.3% (9/397) 患者出现 LVEF 大于 16% 的下降,而索拉非尼为 1.8%^[44],但患者最终出现心力衰竭的比例不足 1%。研究分析认为与安慰剂比较,辅助舒尼替尼与索拉非尼治疗与心血管事件没有显著相关性,左心功能不全也是可逆的,而心肌缺血发生率低,与靶向药物治疗的相关性也不确切^[44]。

③心力衰竭:与会专家一致认为,对无心脏危险因素的患者,应考虑进行基线 LVEF 检测有无心脏危险因素。近期发生过心血管不良事件的患者,应周期性检测生命体征和 LVEF,当发现异常时应立即向心血管专科医生咨询。

专家共识推荐:LVEF 下降在使用 TKI 药物治疗的患者中并不罕见,但其中仅有 9.7% 的患者 LVEF 下降 >10%,绝大多数患者的 LVEF 下降都在用药的第一个周期出现;可以在密切监测心功能变化的情况下维持的 TKI 药物治疗。如果患者虽未出现充血性心力衰竭的症状但伴有 LVEF 低于 50% 和(或)比基线下降 20%,则需中断或减量治疗;如果出现充血性心力衰竭的症状则需终止治疗。

3.1.3 血液学不良相关事件 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、血小板减少和贫血。分析结果显示亚洲人群发生血液学不良反

应的比例较欧美人群高^[45];而舒尼替尼则是诸多靶向药物中引起血液学毒性发生率较高的药物,也是导致中国/亚洲患者减量或停药的主要原因^[41]。舒尼替尼的骨髓抑制较为显著,与培唑帕尼对比的Ⅲ期临床研究中,中性粒细胞减少发生率为 68%,血小板减少发生率为 78%,其中 3/4 级发生率分别为 20% 与 22%^[37]。

专家共识推荐:骨髓抑制的表现通常发生在治疗的第 2~4 周,因此接受靶向治疗期间需要密切监测血常规。对于血小板减少,可采取常规升血小板治疗,一旦出现 3/4 级血小板减少($<50 \times 10^9/L$),应暂停靶向治疗;1~2 度($1.0 \times 10^9/L$ -正常值下限)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($<1.0 \times 10^9/L$)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,随后靶向药物剂量减少后重新开始治疗;若白细胞减少 2 度($<3.0 \times 10^9/L$)及以上给予升白药物,皮下注射,1 次/d,直至白细胞升至正常。针对贫血不良反应,若患者出现头晕、视物模糊、气促或其他贫血症状时应予以重视,必要时给予维生素 B12 和铁剂^[46]。对于严重贫血可注射重组人促红细胞生成素或输血治疗。

3.1.4 胃肠道症状不良事件 常见的胃肠道症状不良事件包括腹泻、恶心和呕吐。腹泻为胃肠道症状中发生率最高的。所有分级腹泻总的发生率为 53.2%~54.9%,Ⅲ级以上发生率为 7.3%~10.1%;所有分级恶心的发生率为 36.6%~53.3%,Ⅲ级以上发生率为 3.4~3.5%;所有分级呕吐的发生率为 42.7%,Ⅲ级以上发生率为 1.6%~3.1%^[38]。

专家共识推荐: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。出现恶心、呕吐等可采取相应常规处理,如少量饮水和进食、进流质,同时适当给予止吐治疗,如胃复安和普鲁苯辛,而强效止吐药如 5-HT₃ 受体阻滞剂因可能导致 QT 间期延长,在使用时需慎重。腹泻处理中也强调药物与非药物联合使用。临床经验提示饮食调整,如增加水果和蔬菜,补充纤维以及大米都能减轻腹泻。药物治疗方面,如蒙脱石散和洛哌丁胺(易蒙停)等对靶向治疗引起的腹泻也有一定效果。

3.1.5 肝功能不良相关事件 肝脏毒性的具体表现包括胆红素升高、转氨酶(ALT/AST)升高、肝炎等。在培唑帕尼治疗中的发生率较高,ALT 上升至 $>3 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)的发生率为 14%,ALT 上升至 $>8 \times$ ULN 的发生率为 4%,并发 ALT 上升至 $>3 \times$ ULN 和胆红素上升至 $>2 \times$

ULN 的患者为 1%^[37]。

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; 治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。

专家共识推荐: 在靶向治疗前检测血清肝功能指标。在治疗后 1 次/月, 必要时间隔 2 周时加查一次, 以及有临床指征时监测。第 4 个月之后, 应继续定期监测。转氨酶 $>3 \times \text{ULN}$ 和 $<8 \times \text{ULN}$ 可继续治疗, 1 次/周监测肝功能直至转氨酶水平恢复至 1 级或基线; 转氨酶 $>3 \times \text{ULN}$ 和总胆红素 $>2 \times \text{ULN}$ 应停止治疗, 且对患者持续进行监测, 直至氨基转移酶恢复至 1 级或基线; 若转氨酶水平 $>8 \times \text{ULN}$ 应立即停止治疗, 纠正肝功能后考虑其他靶向药物。

3.1.6 甲状腺功能减退或亢进 靶向治疗引起甲状腺功能减退的发生机理目前仍不明确, 可能与淋巴细胞浸润、碘摄取障碍以及抑制甲状腺过氧化酶活性有关。使用靶向药物治疗晚期肾癌患者中有 12%~19% 出现甲状腺功能减退^[47], 但也有少数患者会出现甲状腺功能亢进。发生甲状腺功能减退后, 给予补充甲状腺素, 大部分症状可改善 (尤其疲乏为主的症状)。因此, 靶向治疗期间推荐每 1~2 个月检查甲状腺相关激素。

专家共识推荐: 需要定期复查甲状腺功能, 建议每个周期治疗开始前和结束时行甲状腺功能检查, 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: 采用甲状腺激素替代治疗; 及时咨询内分泌科医生; 对激素替代治疗有效的患者无需调整剂量。

3.1.7 其他不良事件 ①色素改变: 毛发脱色常发生于治疗后 5~6 周, 停药后 2~3 周可恢复。有研究报导, VEGFR 抑制剂相关色素改变的发生率为 16%~30%^[36-37]。

专家共识推荐: 治疗前应当将药物可能导致色素改变的情况充分告知患者, 以减少对其心理的冲击。该类不良反应一般不需要特殊治疗和调整剂量。

②蛋白尿: 蛋白尿是 VEGFR 抑制剂共同的不良反应, 肾小球足细胞表达的 VEGFR 是维持肾小球内皮细胞正常结构和功能所必须的, 抑制 VEGFR 可破坏肾小球滤过屏障, 最终形成蛋白尿^[1,25]。

专家共识推荐: 蛋白尿多为可逆, 大部分无症状。

治疗前应了解患者有无蛋白尿病史。若果尿常规显示蛋白尿大于 1+, 可进一步进行 24 h 尿蛋白检查; 若尿蛋白 $<2 \text{ g}/24 \text{ h}$, 可按原剂量继续用药; 若尿蛋白含量 $>2 \text{ g}/24 \text{ h}$, 应当暂停用药, 并重新收集 24 h 尿液, 复查蛋白和肌酐清除率, 直至尿蛋白 $<2 \text{ g}/24 \text{ h}$ 后恢复治疗, 或者减量、更改给药方案^[48]。血清白蛋白水平也是评估尿蛋白是否需要处理的重要参考指标, 必要时可考虑激素治疗。

③血糖血脂代谢异常: 血糖血脂代谢异常在 mTOR 抑制剂中更多见。有报道指出替西罗莫司和依维莫司引起的高三酰甘油血症发生率分别为 27% 和 71%; 高胆固醇血症的发生率与高三酰甘油血症类似^[49]。

专家共识推荐: 对使用 mTOR 治疗的患者建议检测基线的血糖血脂水平, 并定期监测。由 mTOR 引起的高血糖患者使用口服降糖药物或胰岛素, 首选二甲双胍。若患者肾功能不全, 可考虑使用罗格列酮。由 mTOR 引起的高脂血症患者伴有以下任意一项心血管风险因素: 动脉粥样硬化、吸烟、高血压、冠心病家史, 应当考虑药物干预。可考虑使用羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (如他汀类) 治疗。如存在禁忌证, 可选择其他药物, 包括胆汁酸螯合剂和胆固醇吸收抑制剂等。必要时请内分泌科医师会诊。

④间质性肺病: 肺部并发症是 mTOR 抑制剂需要特别关注的不良反应, 尤其是间质性肺炎。国外文献报道依维莫司治疗转移性肾癌非感染性肺炎的发生率为 14%^[50-51]。

专家共识推荐: 间质性肺炎表现为肺的非感染性、非恶性浸润特征 (雷帕霉素衍生物相关的类效应), 通常发生在起始治疗后 2~6 个月, 可能是无症状或非特异性呼吸道症状和体征 (如缺氧、胸腔积液、咳嗽或呼吸困难), 这些症状通常是轻度至中度且可逆的, 但也可能是严重的, 甚至是致命的。一旦患者出现症状, 考虑为间质性肺炎, 即使症状轻微, 也应该暂停使用依维莫司, 给予糖皮质激素治疗。对于分级为 2/3 级的患者, 症状好转后, 依维莫司应从最低剂量恢复使用, 如再次复发, 应停用依维莫司。

⑤乏力: 疲劳和乏力是肾癌靶向治疗患者用药过程的常见问题。培唑帕尼及舒尼替尼一线治疗患者中超过一半的患者可能出现该症状^[37]。轻度乏力及中度乏力需调整, 重度乏力, 明显妨碍日常活动甚至危及生命时应减量或停药或由较低剂量重启治疗。需要鉴别乏力是否甲状腺功能低下、电解质紊乱等引起, 排除后可按照表 2 进行处理。

表 2 肾癌靶向药物治疗所致患者乏力的临床特征和处理

严重程度分级	临床特征	药物剂量调整建议
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

3.2 并发症和意外事件的处置

3.2.1 出血 伴随靶向药物的抗血管生成效果的显现及造血抑制作用,患者用药期间可能会发生突发性出血。包括鼻出血、牙龈出血、胃出血、脑出血及血尿等情况。在国际多中心Ⅲ期试验(Axis)中,阿昔替尼引起的出血以鼻出血发生率最高,为5.3%;其次为血尿(1.4%)、牙龈出血(1.1%)和直肠出血(1.1%)。胃出血与脑出血仅各发生1例,发生率均为0.3%^[40]。

专家共识推荐: 给药伊始并无脑转移的患者,当发生昏厥等神经学异常时,需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等影像检查。监测生命体征、动态掌握血液检查(血红蛋白、凝血参数)等检查结果,出现异常时应减量、停药或中止给药并根据需要进行止血、输血等适宜的处置。如果需要处置,需要停药处理。

3.2.2 伤口愈合延迟的发生情况与处理 在国际多中心Ⅲ期试验中,阿昔替尼引起了2例伤口愈合延迟的不良事件,发生率为0.6%^[40]。一项评估肾癌术前使用靶向药物治疗安全性评估的回顾性研究纳入173例M1分期肾细胞癌患者(接受术前靶向治疗患者70例,未接受术前靶向治疗患者103例),结果术前接受靶向治疗患者的切口并发症发生率也显著高于未接受靶向治疗患者($P < 0.001$)^[11]。

专家共识推荐: 当出现伤口愈合延迟时,需要在创伤治愈前中止给药并进行适当处置;当需要进行大手术或介入处置(内窥镜检查等)时,需要提前中断靶向给药,根据药物半衰期不同(阿昔替尼一般停药36h;舒尼替尼、培唑帕尼、索拉非尼等停药7d左右。对低血压患者的血压进行深度监控;在创伤完全治愈、未发现创伤愈合并发症(愈合延迟、创伤感染、瘘管等)时、小手术7d后、大手术2~3周后,可以重新靶向给药。

4 总结

靶向治疗为晚期肾癌的治疗带来了划时代的改

变,尽管免疫治疗的发展愈发迅速,靶向药物治疗对低中危转移性肾癌患者仍是首选。而本安全共识从医院、科室条件,具体给药方案,药物不良反应管理和随访等多方面对肾癌靶向药物治疗进行了原则性的概括和指导。随着国际上更多临床试验结果的更新和我国临床经验的积累,未来也期待更适合中国人的个性化靶向药物治疗安全指南。

编辑和执笔专家(按姓氏拼音排序)

- 蔡文 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
陈勇辉 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
黄吉炜 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
张进 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科

参与审稿和讨论专家(按姓氏拼音排序)

- 陈勇辉 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
崔心刚 海军军医大学第三附属医院泌尿外科
郭宏骞 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科
郭剑明 复旦大学附属中山医院泌尿外科
何志嵩 北京大学第一医院泌尿外科
黄翼然 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
刘海涛 上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科
齐琳 中南大学湘雅医院泌尿外科
薛蔚 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
张进 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科
章小平 华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科
郑军华 上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科

参考文献:

- [1] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009.
[2] SRINIVASAN R, LINEHAN WM. Treatment of advanced renal cell carcinoma[M] // Campbell-walsh urology. 11th edition. Amsterdam: Elsevier, 2012: 1475-1491. e5.

- [3] 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.
- [4] POWLES T, SARWAR N, STOCKDALE A, et al. Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1303-1309.
- [5] CAI W, KONG W, DONG B, et al. Comparison of efficacy, safety, and quality of life between sorafenib and sunitinib as first-line therapy for Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 64.
- [6] MOTZER RJ, BACIK J, MURPHY BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 289-296.
- [7] KO JJ, XIE W, KROEGER N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 293-300.
- [8] BORREGALES LD, ADIBI M, THOMAS AZ, et al. The role of neoadjuvant therapy in the management of locally advanced renal cell carcinoma[J]. *Ther Adv Urol*, 2016, 8(2): 130-141.
- [9] HELLENTAL 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.
- [10] 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.
- [11] CHAPIN BF, DELACROIX SE JR, CULP SH, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(5): 964-971.
- [12] TOBERT CM, UZZO RG, WOOD CG, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for renal cell carcinoma: a survey of the Society of Urologic Oncology[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(7): 1316-1320.
- [13] HAAS NB, MANOLA J, UZZO RG, et al. Initial results from ASSURE (E2805): adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 133-141.
- [14] STERNBERG CN, DONSKOV F, HAAS NB, et al. Pazopanib exposure relationship with clinical efficacy and safety in the adjuvant treatment of advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3005-3013.
- [15] GROSS-GOUPIL M, KWON TG, ETO M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2371-2378.
- [16] POWLES T, ALBIGES L, STAEHLER M, et al. Updated european association of urology guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, pii: S0302-2838(17)31001-1.
- [17] YE DW, ZHANG HL. Critical appraisal of sorafenib in the treatment of Chinese patients with renal cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 925-935.
- [18] MARTÍNEZ CHANZÁ N, XIE W, ASIM BILEN M, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 581-590.
- [19] TANNIR NM, PLIMACK E, NG C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(6): 1013-1019.
- [20] TANNIR NM, JONASCH E, ALBIGES L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): A randomized multicenter phase 2 trial[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 866-874.
- [21] ARMSTRONG AJ, HALABI S, EISEN T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 378-388.
- [22] MIYAKE H, HARADA K, OZONO S, et al. Efficacy and safety of axitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(8): 95.
- [23] LJUNGBERG B, BENSALAH K, CANFIELD S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(5): 913-924.
- [24] MICHAELSON MD, MCKAY RR, WERNER L, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2015, 121(19): 3435-3443.
- [25] NADAL RM, MORTAZAVI A, STEIN M, et al. ASCO GU 2018: Results of phase I plus expansion cohorts of cabozantinib plus nivolumab and cabozantinib/nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial carcinoma and other genitourinary malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl 6): 515.
- [26] CAI W, ZHANG J, CHEN Y, et al. Association of post-treatment hypoalbuminemia and survival in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 47.
- [27] TEMPLETON AJ, KNOX JJ, LIN X, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2): 358-364.
- [28] CHOI H, CHARNSANGAVEJ C, FARIA SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [29] 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.
- [30] LAMURAGLIA M, RASLAN S, ELAIDI R, et al. mTOR-inhibitor treatment of metastatic renal cell carcinoma: contribution of Choi and modified Choi criteria assessed in 2D or 3D to evaluate tumor response[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(1): 278-285.

- [31] 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.
- [32] SMITH AD, ZHANG X, BRYAN J, et al. Vascular tumor burden as a new quantitative ct biomarker for predicting metastatic rcc response to antiangiogenic therapy[J]. *Radiology*, 2016, 281(2): 484-498.
- [33] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *Bull Cancer*, 2000, 87(12): 881-886.
- [34] Common Terminology Criteria for Adverse Events v4. 0 (CTCAE)[R/OL]. Washington; US Department of Health and Human Services, 2010; 1-196 [2019-007-25]. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf 2010.
- [35] 蔡文, 袁易初, 李明阳, 等. 索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(5): 384-389.
- [36] 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.
- [37] MOTZER RJ, HUTSON TE, CELLA D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722-731.
- [38] 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.
- [39] MOTZER RJ, NOSOV D, EISEN T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30): 3791-3799.
- [40] 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.
- [41] 叶定伟, 施国海. 中国应用舒尼替尼治疗晚期肾癌的Ⅳ期临床结果[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(4): 245-246.
- [42] 赵欣, 寿建忠, 周爱萍, 等. 索拉非尼治疗晚期肾癌临床观察[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(1): 8-11.
- [43] 中华医学会泌尿外科学分会肾癌指南编写组. 2015 中国肾癌靶向治疗药物不良反应管理专家共识[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(1): 2-6.
- [44] HAAS NB, MANOLA J, KY B, et al. Cardiac safety analysis for a phase III trial of sunitinib (SU) or sorafenib (SO) or placebo (PLC) in patients (pts) with resected renal cell carcinoma (RCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (suppl 15): 4500.
- [45] ESCUDIER B, PORTA C, BONO P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(14): 1412-1418.
- [46] 胡晓轶, 王国民, 郭剑明, 等. 舒尼替尼治疗晚期肾癌中血液学不良反应的诊治体会[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(8): 627-630.
- [47] BIANCHI L, ROSSI L, TOMAO F, et al. Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5): R233-245.
- [48] IZZEDINE H, MASSARD C, SPANO JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(2): 439-448.
- [49] HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.
- [50] MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456.
- [51] MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors[J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4256-4265.

(编辑 何婷)