

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

张浩然, 张兴明, 朱旭东, 朱莎, 王志鹏, 沈朋飞, 张朋, 魏强, 王佳, 曾浩[△]

四川大学华西医院 泌尿外科(成都 610041)

【摘要】 目的 评价阿昔替尼及其剂量滴定治疗晚期转移性肾癌的疗效及安全性。方法 回顾性分析2014年9月至2017年12月间四川大学华西医院使用阿昔替尼系统治疗晚期转移肾癌患者的临床及病理资料,根据采用阿昔替尼治疗方法的不同,分为剂量滴定($n=26$)与标准剂量($n=24$)阿昔替尼治疗,其中剂量滴定使用2种策略:策略1(主动滴定, $n=7$)为根据患者在治疗中未出现严重不良反应而进行滴定,策略2(被动滴定, $n=19$)为患者在治疗过程中出现疾病进展后进行剂量滴定。统计其基线及后续随访信息,患者疗效评估根据RECIST 1.1标准及Choi标准进行,不良反应评价按照CTCAE 4.0标准分为1~5级,其中3~5级定义为严重不良反应。结果 共纳入晚期转移肾癌患者58例,中位无疾病进展生存(PFS)时间及总生存(OS)时间分别为8.0月和29.0月。Choi标准下,客观缓解率(ORR)较RECIST 1.1标准提高(43.1% vs. 15.5%, $P=0.001$),而疾病控制率(DCR)基本一致(87.9% vs. 86.2%, $P=0.782$)。剂量滴定患者26例,与配对的24例标准剂量治疗患者比较,前者PFS时间较长($P=0.027$),而两组间OS时间差异无统计学意义($P=0.072$)。被动滴定者19例,主动滴定者7例,两组间PFS及OS时间差异均无统计学意义($P=0.338$ 和 $P=0.470$)。阿昔替尼治疗总体不良反应由高到低分别为乏力(67.2%, 39例)、高血压(56.9%, 33例)、淋巴细胞减少(53.4%, 31例)及高血脂(53.4%, 31例)等,以1~2级不良反应为主;滴定前后患者不良反应种类及发生率无明显变化。结论 阿昔替尼作为晚期转移性肾癌的标准二线治疗药物,具有可靠的安全性及疗效。剂量滴定可为患者带来生存获益,主动及被动滴定策略均可采用。

【关键词】 肾细胞癌 阿昔替尼 剂量滴定 疗效 不良反应

肾细胞癌是泌尿系统常见的恶性实体肿瘤,在男性和女性人群中的发病率分列恶性实体肿瘤第6和第10位^[1]。局限性肾癌在根治性手术后5年复发率高达60%,且20%~30%可出现远处转移,并且有30%~40%肾细胞癌初诊时即为晚期转移性肾癌^[2-3]。近年来,随着对血管生长在促进肾癌及其他癌种中发生、发展作用相关研究的深入,以酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)为代表的靶向药物的研发及应用,晚期转移性肾癌患者的治疗取得了革命性进步,TKI类药物已经成为晚期肾癌治疗的金标准^[4-5]。然而一线TKI药物治疗的患者肿瘤完全缓解率不足3%,绝大多数患者均在1年内出现药物抵抗^[6],其耐药后有效后续治疗的选择,是进一步延长晚期转移性肾癌患者生存时间的关键。与舒尼替尼等一代TKI类药物相比,以阿昔替尼(axitinib)为代表的新型TKI药物靶点针对性更强、亲和力更高,可以显著延缓肿瘤进展^[7-8]。2012年美国FDA批准阿昔替尼作为晚期转移性肾癌的标准二线治疗方案。

阿昔替尼疗效及不良反应与血药浓度相关,且其血药浓度最高值与服药剂量呈线性相关,而血药浓度在不同个体间差异很大^[7,9]。因此,临床治疗需进行个体化剂量调整(增量),以实现疗效最大化,即剂量滴定策略^[10]。目前国际通用的阿昔替尼剂量滴定方法为依据患者在接受标准剂量治疗过程中是否出现严重不良反应,从而进行剂量调整^[10-11]。RINI等^[10]开展的阿昔替尼剂量滴定II期临床研究显示:高达

53%接受阿昔替尼治疗的肾癌患者可达到剂量滴定策略;在这些符合剂量滴定策略的患者中,滴定与否与患者最终的生存获益密切相关^[11]。但目前尚缺少基于国人的阿昔替尼在晚期/转移性肾癌中疗效评价、剂量滴定及治疗安全性的相关数据。本研究回顾性纳入四川大学华西医院晚期转移性肾癌患者数据资料,对单中心的采用阿昔替尼及其剂量滴定治疗肾癌的临床疗效及安全性进行分析,为阿昔替尼在中国肾癌患者中的应用积累临床经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性提取四川大学华西医院晚期转移性肾癌数据库中2014年9月至2017年12月接受阿昔替尼系统治疗的患者临床数据。患者纳入标准:组织病理学确诊为转移性肾细胞癌,并接受阿昔替尼系统治疗。排除标准:阿昔替尼作为辅助/新辅助治疗患者;基线资料或后续随访资料不完善患者。根据采用阿昔替尼治疗方法的不同分为标准剂量阿昔替尼与剂量滴定阿昔替尼治疗。

本研究获得医院伦理委员会批准;患者在接受阿昔替尼标准剂量治疗及进行剂量滴定治疗前均签署知情同意书。

1.2 标准剂量阿昔替尼治疗方法

标准剂量阿昔替尼治疗组患者,阿昔替尼用法用量为5 mg口服,一日两次,两次服药间隔时间约为12 h。患者随访终点为观察截止(2017年12月31日)、更换治疗药物或患者死亡。

[△] 通信作者, E-mail: kucaizeng@163.com

1.3 剂量滴定方法

剂量滴定患者初始为标准剂量治疗,在治疗过程中根据对药物的反应进行剂量滴定。本中心在临床治疗过程中采用了2种剂量滴定策略。策略1:主动滴定(active titration, AT),患者首先采用标准剂量治疗1月,若期间未出现 ≥ 3 级阿昔替尼相关的不良反应,血压 $\leq 150/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或同时使用不超过两种的降压药,且治疗过程中无减量,则进行剂量滴定(增量);策略2:被动滴定(passive titration, PT),患者在接受治疗过程中,按实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)出现疾病进展时,即发现一个或多个新病灶或/和存在非目标病灶进展(PD)状态后进行剂量滴定(增量)。所有剂量滴定患者首次增量至6.25 mg, bid;若增量后两星期内未出现上述严重不良反应及减量,则可增量至7.5 mg, bid。患者增量上限为10 mg, bid。治疗过程中,医师对患者及家属进行必要的相关知识宣教,指导患者及家属正确认识并协助处理和预防可能发生的治疗相关不良反应。

1.4 疗效及不良反应评价

疗效评估主要根据RECIST 1.1标准及Choi标准^[12-13],将肿瘤对药物治疗反应分为完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。观察的临床结局指标包括:客观缓解率(objective response rate, ORR),疾病控制率(disease control rate, DCR),无疾病进展生存(progression free survival, PFS)时间,总生存(overall survival, OS)时间及药物不良反应。ORR为CR及PR患者占总人数的百分率,DCR为CR、PR及SD患者占总人数的百分率。PFS时间定义为从开始服用阿昔替尼到疾病进展或观察截止点(疾病进展或至随访结束,即2017年12月31日)的时间;对被动滴定患者进行进一步细分,将初始服药时间至第一次疾病进展间的时间定义为PFS1,滴定开始至滴定后第一次疾病进展间的时间定义为PFS2。在计算总体PFS时间时,被动滴定患者PFS时间为PFS1;当比较滴定患者与未滴定患者生存资料时,被动滴定患者使用PFS1+PFS2作为PFS时间;当比较不同滴定方法生存差异时,被动滴定患者使用PFS2作为PFS时间。OS定义为从开始接受阿昔替尼治疗到死亡或观察截止点(死亡或至随访结束,即2017年12月31日)的时间。不良反应评价按照CTCAE 4.0标准^[14],分为1~5级,其中3~5级定义为严重不良反应。在随访期间,患者从随访开始,每3个月进行一次胸腹部增强CT扫描,用于评价疾病控制情况。不良反应在基线及后续每个月都进行评价,取随访期间每项不良反应最严重时进行评级并记录。

1.5 统计学方法

连续性变量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验分析;计数资料采用率(%)进行描述,

采用 χ^2 检验;使用Kaplan-Meier法计算生存率并进行不同组间生存资料比较。 $\alpha_{\text{双侧}}=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线信息

共纳入接受阿昔替尼系统治疗的晚期转移性肾癌患者58例。患者平均年龄57.4(± 13.4)岁,其中男性39例(67.2%, 39/58),女性19例(32.8%, 19/58),中位随访时间为29.2月(1~39月)。43例患者(74.1%, 43/58)为透明细胞肾癌,40例(69.0%, 40/58)患者伴肺/淋巴结转移。37例患者(63.8%, 37/58)为细胞因子治疗(IFN α)失败后进行二线药物治疗,21例患者(36.2%, 21/58)为TKI类药物失败后进行二线药物治疗,其中舒尼替尼治疗失败者17例(81.0%, 17/21),索拉非尼治疗失败者4例(19.0%, 4/21)。接受不同一线药物治疗患者之间各基线指标差异均无统计学意义,入组时(阿昔替尼治疗前)基线均衡;从接受标准剂量阿昔替尼治疗的32例患者中挑选与剂量滴定组基线指标匹配的24例患者作为剂量滴定组对照组,两组患者各基线指标可比($P>0.05$)。见表1。

24例对照组患者接受标准剂量的阿昔替尼治疗,其中16例患者(66.7%, 16/24)接受了根治性肾切除术。26例接受阿昔替尼剂量滴定的患者,除2例患者未行患侧肾切除外,其余患者均进行了患侧肾切除术(92.3%, 24/26);19例患者(73.1%, 19/26)根据策略2接受被动滴定,7例患者(26.9%, 7/26)根据策略1接受主动滴定。25例接受剂量滴定患者的初始剂量为10 mg/d(5mg bid),1例患者由于身体状况欠佳,滴定前初始剂量为5 mg/d(2.5 mg bid)。21例患者滴定后剂量达到15 mg/d(7.5 mg bid);4例患者滴定后剂量达12.5 mg/d(6.25 mg bid);1例低初始剂量(5 mg/d)患者滴定后剂量为10 mg/d(5 mg bid)。

2.2 疗效评价

2.2.1 总体疗效评价 58例接受阿昔替尼治疗患者中位PFS时间为8.0个月(所有被动滴定患者的PFS均按PFS1计算),中位OS时间为29.0月。随访期间,26例患者(44.8%)出现疾病进展,12例患者(20.7%)死亡。接受阿昔替尼治疗的肾癌患者,存在3种肿瘤缓解模式:第1种表现为单纯肿瘤可测量径线的变化,肿瘤密度无显著变化,影像学表现为病灶可测量径线缩小或增大(图1A);第2种为单纯肿瘤密度变化,影像学表现为CT值降低或升高,而病灶径线无明显变化(图1B);第3种为混合型,肿瘤大小及密度同时发生变化(图1C)。因此,我们对病例同时采用RECIST 1.1及Choi标准评估肿瘤治疗反应率,其结果如图1D所示。使用Choi标准进行疗效评估时,肿瘤ORR较RECIST 1.1标准提高(43.1% vs. 15.5%, $P=0.001$),而两者在疾病控制率(DCR)的评估方面具有较好的一致性(87.9% vs. 86.2%, $P=0.782$)。将患者分为细胞因子

表1 接受阿昔替尼二线治疗的晚期转移性肾癌患者基线特征

特征	所有患者 (n=58)	细胞因子治疗失败 (n=37)	TKIs治疗失败 (n=21)	P1	标准剂量组 (n=24)	剂量滴定组 (n=26)	P2
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	57.4±13.4	57.4±13.1	57.0±14.4	0.457	62.4±2.0	51.5±2.9	0.081
性别/例数(%)				0.274			0.680
男	39(67.2)	23(62.2)	16(76.2)		17(70.8)	17(65.4)	
女	19(32.8)	14(37.8)	5(23.8)		7(29.2)	9(34.6)	
ECOG评分/例数(%)				0.397			0.874
0~1	45(77.6)	30(81.1)	15(71.4)		18(75.0)	20(76.9)	
≥2	13(22.4)	7(18.9)	6(28.6)		6(25.0)	6(23.1)	
MSKCC评分/例数(%)				0.284			0.148
良好(0)	13(22.4)	6(16.2)	7(33.3)		10(41.7)	5(19.2)	
中等(1~2)	20(34.5)	13(35.1)	7(33.3)		8(33.3)	15(57.7)	
较差(3~5)	16(27.6)	11(29.8)	5(23.9)		2(8.3)	3(11.5)	
不详	9(15.5)	7(18.9)	2(9.5)		4(16.7)	3(11.5)	
IMDC评分/例数(%)				0.305			0.212
良好(0)	24(46.6)	16(43.2)	8(38.1)		8(33.3)	4(15.4)	
中等(1~2)	18(31.0)	9(24.3)	9(42.9)		9(37.5)	16(61.5)	
较差(3~6)	7(12.1)	5(13.5)	2(9.5)		3(12.5)	3(11.5)	
不详	9(15.5)	7(18.9)	2(9.5)		4(16.7)	3(11.5)	
肿瘤侧别/例数(%)				0.707			0.944
左	35(60.3)	23(62.2)	12(57.2)		15(62.5)	16(61.5)	
右	23(39.7)	14(37.8)	9(42.8)		9(37.5)	10(38.5)	
肾切除术/例数(%)	48(82.8)	29(78.3)	19(90.5)	0.518	16(66.7)	24(92.3)	0.138
病理类型/例数(%)				0.372			0.846
透明细胞	43(74.1)	26(70.3)	17(80.0)		16(66.7)	18(69.2)	
非透明细胞	15(25.9)	11(29.7)	4(20.0)		8(33.3)	8(30.8)	
ISUP核分级/例数(%)				0.936			0.603
1~2	10(17.2)	6(16.2)	4(19.0)		3(12.5)	8(30.8)	
3~4	22(37.9)	14(37.8)	8(30.1)		8(33.3)	11(42.3)	
不详	26(44.9)	17(46.0)	9(42.9)		13(54.2)	7(26.9)	
T分期/例数(%)				0.776			0.308
<3	18(31.0)	11(29.7)	7(33.3)		18(75.0)	16(61.5)	
≥3	40(69.0)	26(70.3)	14(66.7)		6(25.0)	10(38.5)	
转移部位/例数(%)				0.776			0.075
肺/淋巴结	40(69.0)	26(70.3)	14(66.7)		16(66.7)	22(84.6)	
肺/淋巴结以外	18(31.0)	11(29.7)	7(33.3)		8(33.3)	4(15.4)	

P1为细胞因子治疗后患者与TKIs治疗后患者比较; P2为标准剂量组与剂量滴定组比较; ECOG评分: 从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标。ECOG体力状况评分标准记0分、1分、2分、3分、4分和5分。MSKCC及IMDC评分: 两者均为评价转移性肾癌患者预后的评分体系。两者均为目前被广泛使用的评价体系, 将患者分为低危、中危及高危三组

治疗失败组($n=37$)及TKI类药物治疗失败组($n=21$)后, 两组患者中位PFS分别为9.0月和7.0月, 差异无统计学意义($P=0.706$); 细胞因子治疗失败超过半数患者未死亡, 总体OS时间无法计算, TKI类药物治疗失败组中位OS时间为29.0月, 两者间差异亦无统计学意义($P=0.685$)。

2.2.2 剂量滴定与标准剂量阿昔替尼治疗患者疗效评价

7例主动滴定患者中, 所有患者肿瘤得到有效控制, 其中4例患者(57.1%, 4/7)肿瘤出现PR, 其余3例患者(42.9%, 3/7)肿瘤稳定。19例接受被动滴定的患者中, 病情进展后药物滴定治疗仍有10.5%(2/19)出现ORR, DCR比例达47.4%(9/19), 但有10例(52.6%, 10/19)滴定后仍出现病情进展, 其中3例死亡; 由表2可见, 剂量滴定组和标准剂量组患者总体上在肿瘤治疗反应率方面(ORR和DCR)无明显差异($P>0.05$)。被动滴定患者的PFS均按PFS1+PFS2计算, 剂量滴定组和标准剂

量组患者的总体中位PFS时间分别为20.0月和13.0月, 剂量滴定组患者PFS时间延长, 且差异有统计学意义($P=0.027$); 剂量滴定组和标准剂量组中位OS时间分别为29.0月和23.0月, 差异无统计学意义($P=0.072$)。被动滴定患者PFS按PFS2进行计算, 其中位PFS和OS时间则分别达到10.0月和29.0月, 与主动滴定组比较, PFS($P=0.338$)及OS($P=0.470$)差异均无统计学意义, 见图2。

2.3 不良反应

2.3.1 阿昔替尼治疗总体不良反应 根据CTCAE 4.0标准评估, 患者常见的主要不良反应由高到低分别为乏力(67.2%, 39/58)、高血压(56.9%, 33/58)、淋巴细胞减少(53.4%, 31/58)及高血脂(53.4%, 31/58)等, 以1~2级为主(67.2%, 39/58); 常见的严重不良反应由高到低分别为淋巴细胞减少症(17.2%, 10/58)、蛋白尿(15.5%, 9/58)、白蛋白减少(10.3%, 7/58)及贫

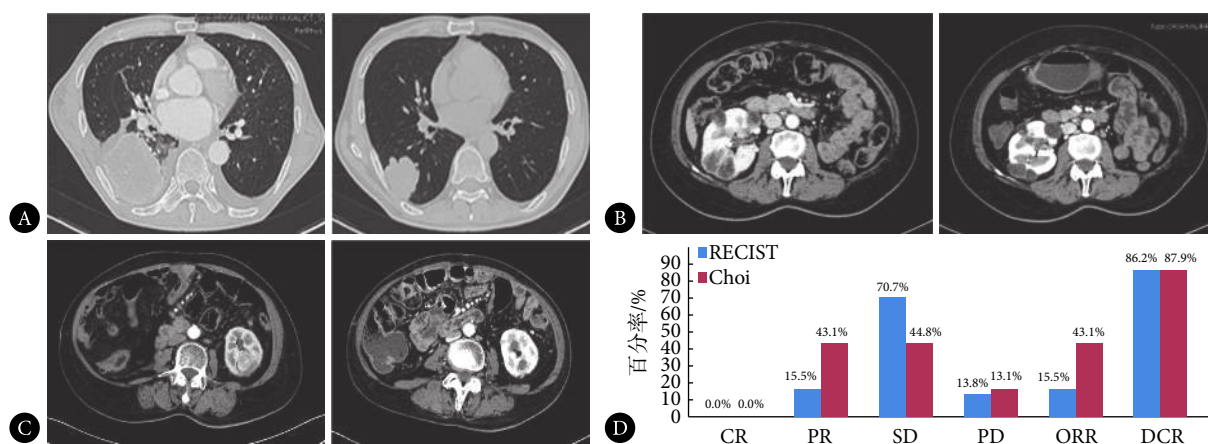


图 1 阿昔替尼疗效评价

A、B、C为阿昔替尼治疗患者肿瘤缓解模式: A为单纯肿瘤体积变化,而密度无明显变化; B为单纯肿瘤密度变化,而病灶大小无明显变化; C为肿瘤大小及密度均有变化。D为RECIST1.1及Choi标准下阿昔替尼治疗患者肿瘤反应率

表 2 阿昔替尼滴定组与标准剂量组比较

分组	n	PR/例数 (%)	SD/例数 (%)	PD/例数 (%)	ORR/例数 (%)	DCR/例数 (%)
剂量滴定组	26	6(23.1)	10(38.5)	10(38.5)	6(23.1)	16(61.6)
主动滴定组	7	4(57.1)	3(42.9)	0(0)	4(57.1)	7(100.0)
被动滴定组	19	2(10.5)	7(36.8)	10(52.6)	2(10.5)	9(47.4)
标准剂量组	24	7(29.2)	10(41.6)	7(29.2)	7(29.2)	17(70.8)
P		0.707	0.880	0.626	0.707	0.754

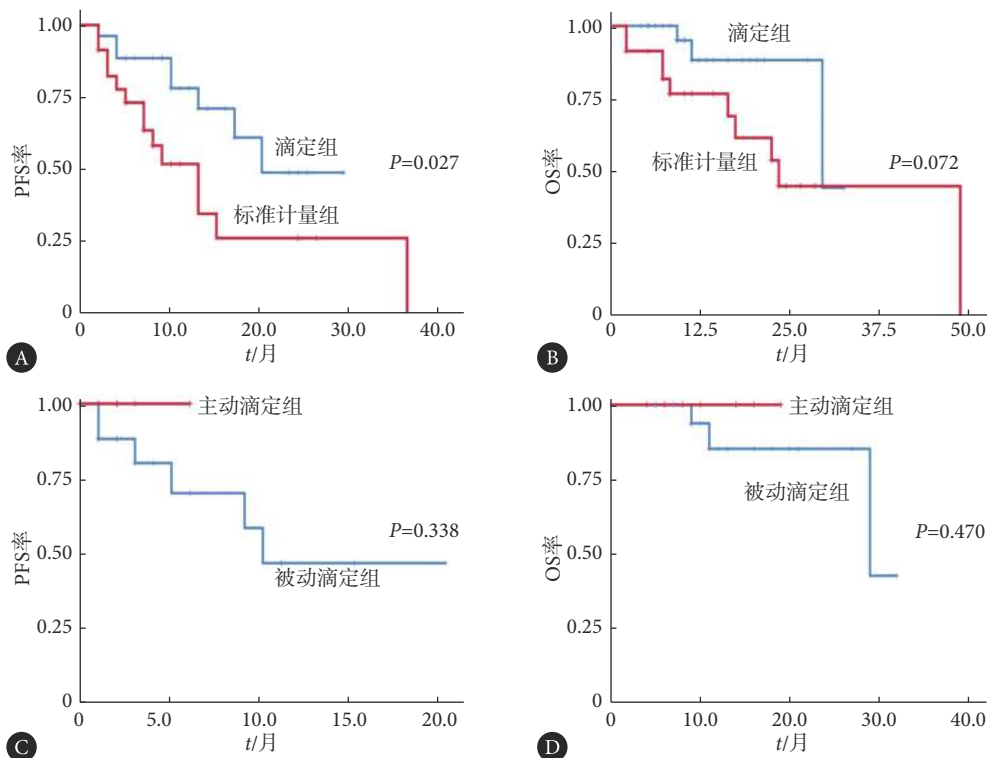


图 2 阿昔替尼治疗患者亚组间生存资料比较

滴定组与标准剂量组患者间PFS(A)、OS(B)时间比较; 被动滴定组与主动滴定组患者间PFS(C)、OS(D)时间比较

血(10.3%, 7/58)等。治疗过程中未出现患者因无法耐受不良反应而停药。

2.3.2 阿昔替尼剂量滴定患者不良反应 剂量滴定患者滴定后主要不良反应包括:淋巴细胞减少(57.7%, 15/26)、肝功能异常(46.2%, 12/26)、高血压(46.2%, 12/26)、高尿酸血症(46.2%, 12/26)、高血糖症(46.2%, 12/26)等。几乎所有26例患者在滴定后都出现原有不良反应的严重程度加重,12例(46.2%)患者滴定后出现新发不良反应,但大多数为CTCAE4.0评分1~2级(76.9%, 20/26)。总体而言,与滴定前相比,滴定后不良反应的发生率稍有升高,在治疗过程中2例患者因滴定后出现无法耐受的不良反应而进行了剂量调整。

3 讨论

阿昔替尼是新型多靶点TKI药物,特异性作用于血管内皮细胞生长因子受体1-3(Vascular endothelial growth factor 1-3, VEGFR1-3),抑制肿瘤组织新生血管形成、促进肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用,是目前一线TKI药物治疗失败的晚期转移性肾癌的标准二线治疗药物。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^[15]。阿昔替尼二线治疗晚期转移性肾癌患者的Ⅲ期临床试验结果显示,患者的中位PFS时间为6.7个月,客观缓解率为19%^[8],其他基于欧美人群的研究结果与之相近^[16-18]。随着阿昔替尼在亚洲人群中的应用,相关临床研究显示出该药物在亚洲人群中的疗效较西方人群更佳^[9,19]。本研究尽管样本量较小,但58例阿昔替尼二线治疗的晚期转移性肾癌患者的中位PFS和OS时间仍然分别达到9.0个月和29.0月,肿瘤疗效数据明显优于欧洲人群的相关研究数据(PFS和OS时间分别为8.3月和16.4月)^[18,20],与其他基于亚洲人群的相关研究数据相近(PFS和OS时间分别为9.3月和27.0月)^[19]。再次证实了阿昔替尼在亚洲人群的疗效优势。

本中心的临床疗效评估过程中发现,接受阿昔替尼治疗的肾癌患者可能存在3种不同的肿瘤缓解模式,而采用不同的肿瘤疗效评估标准可能对患者是否从靶向治疗中最大化获益产生不同影响。本研究中,采用RECIST 1.1标准评估疗效,ORR仅15.5%(9/58),评价结果略低于其他晚期转移性肾癌患者接受阿昔替尼滴定的临床研究(ORR>20%)^[18-21]。但若采用Choi标准评估,ORR则迅速提高到43.1%(25/58)。这种疗效评估结果的差异,可能决定了患者在临床治疗中是否继续原治疗方案进行治疗。换言之,阿昔替尼的临床疗效评估,在采用经典的RECIST1.1标准进行评估的同时,需要考虑以肿瘤CT值变化为考量指标的其他标准进行重复评估,其结果可能使更多的患者可以继续接受阿昔替尼治疗并从治疗中获得生存获益。

HUTSON等^[22]在阿昔替尼Ⅲ期临床试验中报道了阿昔替尼的不良反应主要为腹泻(50%)、高血压(49%)、体质量减轻(37%)、食欲下降(29%)等。阿昔替尼的Ⅰ期临床研究报道^[7]当阿昔替尼剂量超过10 mg/d时,几乎所有患者都会发

生高血压,且其中50%为3~5级高血压,阿昔替尼的毒副反应呈现出明显的剂量依赖性改变。本研究结果显示,患者常见的不良反应由高到低分别为乏力(67.2%, 39/58)、高血压(56.9%, 33/58)、淋巴细胞减少(53.4%, 31/58)及高血脂(53.4%, 31/58)等,与西方人群相比,国人阿昔替尼不良反应的发生率整体偏高,且不良反应谱有所不同;剂量滴定患者大部分都滴定至7.5 mg bid,患者总体不良反应发生率要高于滴定组患者调整剂量前水平,且不良反应谱有所不同。滴定患者与总体患者不良反应的差异可能由以下原因导致:阿昔替尼的疗效及不良反应均与血药浓度相关,而被动滴定患者因疗效不甚理想而做出剂量调整,其对阿昔替尼的生物利用率低,血药浓度偏低,故不良反应发生率偏低;而主动滴定患者本身就因不良反应发生率低而进行主动剂量调整,其对阿昔替尼的生物利用率也偏低^[9,23],故滴定组在剂量调整前不良反应发生率要低于总体水平。滴定前后包括高血压在内的不良反应类型和严重程度总体上均无明显变化,部分不良反应发生率稍有上升,且仍高于接受剂量滴定的西方人群,此变化考虑由于剂量增加引起血药浓度相应增加导致^[24]。这些结果提示,与西方人群相比,国人对阿昔替尼的生物利用度可能如其他TKI类药物一样较高,患者血药浓度水平较高,故在较易发生不良反应的同时,药物具有更好的临床疗效。与QIN等^[25]基于国人的舒尼替尼研究相比,显然阿昔替尼具有更好的安全性数据,接受阿昔替尼治疗的患者依从性可能较好。由于阿昔替尼的不良反应可以体现在主观感受(乏力、腹泻等)和客观检查指标(如贫血、淋巴细胞减少等),故在不良反应监测时应同时注意对患者主观感受的询问和客观实验室检查指标的监测。

由于阿昔替尼血药浓度在个体间具有显著差异,目前部分患者在接受阿昔替尼标准治疗剂量(5 mg bid)后常常因血药浓度不能达到治疗窗浓度,而无法达到预期的肿瘤疗效^[7,24],这部分患者常常需要进行剂量滴定。其Ⅲ期临床研究和阿昔替尼的剂量滴定试验中,实际接受剂量滴定的患者比例分别达到38%和53%^[16,24]。本研究中,接受剂量滴定的患者亦达到44.8%(26/58),但值得关注的是,本中心采用了两种不同的滴定策略进行剂量滴定,依据不良反应发生的主动滴定比例实际仅12.1%(7/58),32.7%(19/58)患者滴定的标准是因为病情进展所致。主动滴定比例偏低的主要原因可能与医患双方对不良反应的发生和管理尚存在顾虑有关,7例接受主动滴定的患者在临床疗效上的优势获益明显(PR患者占57.1%,SD患者占42.9%),该结果提示在今后的临床工作中,临床医师应该根据滴定标准更多更大胆地尝试主动滴定,增加患者肿瘤疗效最大化的临床机会。研究中19例在肿瘤进展后尝试剂量滴定的患者,仍然有47.4%(9/19)的患者可以获得相应的临床疗效。这种以疾病进展为标准的剂量滴定方式早在2016~2017年就有相应的报道^[23],尽管样本量较小,但临床数据显示以进展为标准的滴定患者可以获

得更长的PFS或OS时间。因此,本研究及既往研究其实都提示在疾病进展时,采用剂量滴定方式继续使用阿昔替尼治疗仍然可以使部分患者获益,这种治疗方案应该是今后临床治疗的一种可选方案,值得临床医师进一步尝试和深入探讨。

综上所述,阿昔替尼作为细胞因子或TKI类药物治疗失败晚期/转移性肾癌的标准二线治疗药物,在国人人群中具有良好的安全性和优越的临床疗效;剂量滴定可根据患者的不良反应甚至疾病进展来进行,但依据不良反应的主动滴定效果可能更佳,可使患者获得更好的临床获益,且安全性较高,非常值得临床医师尝试和应用推广;依据疾病进展滴定的方式可能使部分患者获益,是临床治疗方案中的一种可选方案,虽然其有效性尚需大样本研究证实,但在标准剂量阿昔替尼治疗失败时也可尝试进行剂量滴定。值得临床医师关注的是,由于肾细胞癌对阿昔替尼有着不同的反应模式(大小、密度或两者均有),在评价阿昔替尼治疗肿瘤的临床疗效时,评价标准不应仅仅是RECIST1.1标准,依据CT值或肿瘤密度变化的评估标准(如Choi标准)同样值得在该药物的临床评估中应用,两种不同肿瘤评估标准的联合使用,可能是使接受阿昔替尼治疗的晚期转移性肾细胞癌患者生存获益最大化的最优评估标准。

参 考 文 献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] MENNITTO A, VERZONI E, GRASSI P, *et al*. Multimodal treatment of advanced renal cancer in 2017. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(12): 1395-1402.
- [3] MOTZER RJ, BANDER NH, NANUS DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1996, 335(12): 865-875.
- [4] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, *et al*. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125-134.
- [5] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, *et al*. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124.
- [6] ALT AL, BOORJIAN SA, LOHSE CM, *et al*. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011, 117(13): 2873-2882.
- [7] 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 Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5474-5483.
- [8] 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. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1931-1939.
- [9] RINI BI, GARRETT M, POLAND B, *et al*. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(5): 491-504.
- [10] 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. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1233-1242.
- [11] 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. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(6): 499-503.
- [12] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [13] 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 Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [14] DUECK AC, MENDOZA TR, MITCHELL SA, *et al*. Validity and reliability of the us national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [15] UMEYAMA Y, SHIBASAKI Y, AKAZA H. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: beyond the second-line setting. *Future Oncol*, 2017, 13(21): 1839-1852.
- [16] MOTZER R J, 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. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 552-562.
- [17] SHERMAN S, AMZAL B, CALVO E, *et al*. An indirect comparison of everolimus versus axitinib in us patients with advanced renal cell carcinoma in whom prior sunitinib therapy failed. *Clin Ther*, 2015, 37(11): 2552-2559[2018-08-22].
- [18] 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. *Eur J Cancer*, 2017, 79: 185-192[2018-08-22].
- [19] MIYAKE H, HARADA K, OZONO S, *et al*. Efficacy and safety of axitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2016, 33(8): 95[2018-08-22].
- [20] D'ANIELLO C, VITALE M G, FARNESI A, *et al*. Axitinib after sunitinib in metastatic renal cancer: preliminary results from Italian "Real-World" sax study. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 331[2018-08-22].
- [21] HUTSON TE, DAVIS ID, MACHIELS JP, *et al*. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 475-480.
- [22] 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. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1287-1294.
- [23] ORNSTEIN MC, WOOD L, ELSON P, *et al*. Clinical effect of dose escalation after disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2): e275-e280[2018-08-22].
- [24] RINI BI, MELICHAR B, FISHMAN MN, *et al*. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2015, 26(7): 1372-1377.
- [25] QIN S K, JIN J, GUO J, *et al*. Efficacy and safety of first-line sunitinib in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol*, 2018, 14(18): 1835-1845.

(2018-10-11收稿, 2018-12-28修回)

编辑 沈进