

晚期肾癌系统性治疗不良反应评估:200 例临床分析*

胡青岳¹ 侯乃侨¹ 李宇轩¹ 翟栓峰¹ 曹登峰² 郑军华¹ 翟炜¹

[摘要] 目的:评估晚期肾癌系统性治疗不良反应发生情况及其与疗效的相关性。方法:回顾性分析 2018 年 6 月—2023 年 12 月于上海交通大学医学院附属仁济医院一线接受靶向或靶向联合免疫治疗的 200 例晚期肾癌患者临床资料。分析不良事件种类及发生率差异。分析 ≥ 3 级治疗相关不良事件与客观缓解率(objective response rate, ORR)及无进展生存期(progression free survival, PFS)的相关性。结果:200 例患者中,靶向治疗组一线治疗总体不良反应发生率为 99.21%,靶向联合治疗组为 100%。靶向治疗组 ≥ 3 级不良反应发生率为 61.64%,靶向联合治疗组为 65.35%。靶向治疗组因不良反应停药发生率为 17.32%,靶向联合治疗组为 20.55%。一线治疗常见不良反应有蛋白尿、贫血、肌酐升高、高血压、腹泻、肝功能异常、血小板减少、甲状腺功能减退、高脂血症和手足综合征。 ≥ 3 级不良反应主要为高血压、肝功能异常、蛋白尿和贫血。常见血液学不良反应有贫血、血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少及淋巴细胞减少。2 组治疗方案中出现 ≥ 3 级不良反应都与更好的 ORR 及 PFS 获益相关($P < 0.05$)。结论:靶向治疗和靶向联合治疗在中国晚期肾癌患者中安全性可控且相似,用药期间应加强不良事件的随访和管理,发生较严重不良反应与更好的治疗预后相关。

[关键词] 晚期肾细胞癌;靶向治疗;免疫治疗;不良反应

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.008

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Evaluation of adverse reactions of systemic therapy for advanced renal cell carcinoma: clinical analysis of 200 cases

HU Qingyue¹ HOU Naiqiao¹ LI Yuxuan¹ ZHAI Shuanfeng¹ CAO Dengfeng²
ZHENG Junhua¹ ZHAI Wei¹

(¹Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China; ²Department of Pathology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: ZHAI Wei, E-mail: jackyzw2007@163.com

Abstract Objective: To evaluate the occurrence of adverse reactions of systemic therapy for advanced renal cell carcinoma and their correlation with efficacy. **Methods:** Clinical data of 200 patients with advanced renal cell carcinoma who received targeted or targeted immunotherapy in the first line in Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from June 2018 to December 2023 were retrospectively analyzed. Treatment-related adverse events and grade ≥ 3 adverse events were analyzed. The correlation between grade ≥ 3 treatment-related adverse events and objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) was analyzed. **Results:** The overall adverse reaction rate of first-line treatment in 200 patients was 99.21% in the targeted therapy group and 100% in the targeted immunotherapy group. The incidence of grade ≥ 3 adverse reactions was 61.64% in the targeted therapy group and 65.35% in the targeted immunotherapy group. The incidence of discontinuation due to adverse reactions was 17.32% in the targeted therapy group and 20.55% in the targeted immunotherapy group. The common adverse reactions of first-line treatment were proteinuria, anemia, blood creatinine elevation, hypertension, diarrhea, abnormal hepatic function, platelet count decline, hypothyroidism, hyperlipidemia, and hand-foot syndrome. Grade ≥ 3 adverse reactions were primarily hypertension, abnormal hepatic function, proteinuria, and anemia. Common hematologic adverse reactions were anemia, platelet count decline, leukopenia, neutropenia, and lymphopenia. The presence of grade ≥ 3 adverse reactions was associated with better ORR and PFS benefit in both treatment groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Targeted therapy and targeted immunotherapy have controllable and similar safety profiles in Chinese patients with advanced renal cell carcinoma. The follow-up and management of adverse events should be strengthened during the medication, and the occurrence of serious adverse reactions is

*基金项目:上海市 2023 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(No:23Y21900400);促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(2023—2025 年)临床研究数据共享和模拟 RCT 项目(No:SHDC2024CRI042)

¹上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(上海,200127)

²上海交通大学医学院附属仁济医院病理科

通信作者:翟炜, E-mail:jackyzw2007@163.com

associated with a better therapeutic prognosis.

Key words advanced renal cell carcinoma; targeted therapy; immunotherapy; adverse reactions

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)简称肾癌,是泌尿系统常见的恶性肿瘤^[1],占有肾脏恶性肿瘤的 80%~90%^[2]。RCC 具有起病隐匿、早期临床表现不明显、进展迅速的特点,20%~30% 的患者初次就诊时已为进展性肾细胞癌(advanced renal cell carcinoma,aRCC)或转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma,mRCC),近 30% 的局限性 RCC 患者手术治疗后出现复发转移^[3]。这些患者预后差且预后差异大,总体 5 年生存率不足 20%^[4]。

晚期 RCC 患者常因进展或转移缺乏手术指征,全身系统治疗成为其主要治疗手段。RCC 对传统放化疗并不敏感,早期系统治疗主要依赖白介素-2 和干扰素- α 等细胞因子药物^[5-6],疗效欠佳且毒副反应大。随着分子生物学和测序技术发展,各类靶向治疗和免疫治疗药物兴起,推动了晚期 RCC 系统治疗发展^[7]。目前最新的国内外权威临床指南推荐应用靶向治疗或靶向联合免疫治疗作为晚期 RCC 的一线用药方案,治疗药物从作用靶点上主要可以分为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)抑制剂和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibition,ICI)三类。

靶向药物和 ICI 均具有独特的治疗相关不良事件(treatment related adverse events,TRAEs)。靶向治疗常见 TRAEs 有高血压、手足综合征、甲状腺功能减退、黏膜炎及口腔炎、间质性肺炎和蛋白尿^[8-13]。PD-1 抑制剂单药常见 TRAEs 包括乏力、恶心、腹泻、瘙痒等^[14-15];靶向联合 ICI 治疗中最常见的 TRAEs 为腹泻和高血压^[16-18]。其中部分 TRAEs 较严重且持续时间长,可对机体造成不可逆损伤甚至死亡,因此亟需更多基于中国晚期 RCC 人群真实世界的系统性治疗不良反应数据分析。

本研究拟探索靶向治疗和靶免联合治疗在中国晚期 RCC 患者中不良反应发生情况,并寻找不良反应与疗效的相关性,从而为晚期 RCC 系统治疗不良事件管理及预后评估提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2018 年 6 月—2023 年 12 月于上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科接受系统性治疗的晚期 RCC 患者的临床资料,即第八版 AJCC 临床分期为第 4 期患者,包括局部晚期和远

处转移患者,其中局部晚期指患者 RCC 原发灶超出肾周筋膜,侵犯周围组织如肾上腺、腰大肌等;远处转移指患者出现肾脏周围组织之外的转移灶,如肺、骨转移。纳入标准:①患者需经组织病理学诊断明确为 RCC,包括手术病理样本或穿刺病理样本;对于发生远处转移患者,软组织或器官转移灶需有明确 CT 或 MRI 影像学检查结果,骨转移需有骨扫描及相关影像学检查结果,疑似转移灶必要时需行病理穿刺活检验证;②临床评估肿瘤分期为晚期;③在我院一线接受抗 VEGF/VEGFR 靶向治疗或靶向联合 ICI 治疗,且至少完成 1 个疗程;④患者在接受治疗前有完整的基线数据和临床资料,包括用药前 1 个月以内的血液学等相关实验室检验结果;⑤患者临床随访资料完整,接受治疗期间至少每 3 个月进行 1 次不良反应随访,包括相关血液学和尿液实验室检验;⑥患者影像学资料完整,且接受治疗期间至少每 3 个月进行 1 次影像学检查随访。排除标准:①在首次用药前于外院接受过化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等抗肿瘤系统治疗患者;②合并第 2 原发恶性肿瘤患者;③仅存在中枢神经系统转移病灶患者;④用药不满 1 个疗程或因各种原因在治疗期间停药 ≥ 4 周;⑤未行规律影像学随访或相关临床随访资料缺失;⑥治疗前 4 周内发生严重感染、心血管疾病及其他严重疾病;⑦存在其他严重疾病病史或治疗前 4 周内应用相关可能影响不良反应发生及评定的药物。最终共计纳入 200 例患者,中位年龄为 62(17,84)岁。收集上述患者的基本临床信息包括初始用药年龄、性别、手术方式、肿瘤部位、肿瘤直径、体重指数(body mass index,BMI)、国际转移性肾细胞癌数据库联盟(international metastatic renal cell carcinoma database consortium,IMDC)风险分层、卡氏功能状态评分(Karnofsky performance score,KPS)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperation Oncology Group,ECOG)评分、初诊时美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)临床分期;治疗信息包括几线治疗、用药方案、药物剂量、治疗持续时间、是否合并放疗;初始及后续影像学随访资料;初始用药前 1 个月内及后续随访过程中的血液学及尿液检验结果;门诊、住院及电话随访的不良反应发生情况。

1.2 疗效及不良反应评估标准

本研究对患者的疗效评估参照实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1,RECIST v1.1)。CT 是影像学检查的首选方法,基线扫描应在初次治疗前

4 周内完成。应选择容易测量的靶病灶,同时将不可精确测量但可跟踪的病灶(如胸腔积液、腹腔积液)及最大短轴直径 10~14 mm 的病理性淋巴结作为非靶病灶。根据靶病灶和非靶病灶综合评估将抗肿瘤治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD)。主要的疗效评价指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。

本研究对患者的不良反应评估参考常见不良事件评价标准 5.0 版(common terminology criteria for adverse events version 1.1, CTCAE v5.0)。该标准使用描述性术语进行不良事件的报告,并针对每个不良事件按照严重程度进行等级划分^[19]。在不良反应评定中需注意进行关联性判断,即患者治疗后随访出现的所有临床症状、体征、疾病及实验室检查的异常结果与所行医学治疗或程序的关联性,包括初始用药时间与不良反应出现的时间有无合理的先后顺序;出现的不良反应是否符合该药物已知的不良反应类型;所怀疑的不良反应能否通过合并用药、患者临床状态或其他治疗的影响来解释;停药或减量后不良反应是否缓解或消失;再次服药时是否重新出现该不良反应。

1.3 统计学方法

应用 GraphPad Prism 8 进行统计学分析及作图。描述性统计队列内患者的基本信息、血液学检验指标及治疗信息。应用 Kaplan-Meier 算法分析患者 PFS 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,应用 log-rank 检验分析组间 PFS 的统计学差异。使用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验比较组间不良反应发生率及 ORR 差异。使用 Cox 风险回归模型探究 ≥ 3 级不良反应发生与 PFS 的相关性。所有检验均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

入组的 200 例患者中,男 149 例,女 51 例;中位年龄为 62(17,84)岁;中位 BMI 为 22.73(14.2, 32.5) kg/m²;行肾部分切除术 30 例,行肾根治性切除术 126 例,未行手术 44 例;原发肿瘤位于左肾 101 例,位于右肾 89 例,位于双侧肾 10 例。原发肿瘤中位最长直径为 7.86(1.3, 17.4) cm;在临床特征及分期上,IMDC 风险分层低危 45 例,中危 106 例,高危 49 例;KPS 评分 80~100 分 162 例,50~70 分 30 例, < 50 分 8 例;ECOG 评分 2 分及以上 68 例,0~1 分 132 例;初诊 AJCC 分期 I 期 32 例,II 期 18 例,III 期 49 例,IV 期 101 例,其中初诊 I、II、III 期患者术后出现复发转移或未行手术,最终进展为 IV 期。

治疗方案上,一线接受单靶向酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗患者 127 例,一线接受靶免联合治疗患者 73 例;二线接受单靶向 TKI 治疗的患者 30 例,二线接受靶免联合治疗患者 55 例,全部入组患者用药周期均 ≥ 1 个月,其中 16 例新辅助治疗患者术前用药周期均 ≥ 3 个月,新辅助患者仅录入患者术前不良反应及疗效随访数据,见表 1。

表 1 研究队列治疗方案

治疗方案	例数	百分比/%
一线	200	
单靶向治疗	127	63.5
培唑帕尼	49	24.5
阿昔替尼	32	16.0
舒尼替尼	29	14.5
索拉非尼	17	8.5
靶免联合治疗	73	36.5
阿昔替尼+特瑞普利单抗	29	14.5
阿昔替尼+替雷利珠单抗	20	10.0
阿昔替尼+帕博利珠单抗	6	3.0
舒尼替尼+信迪利单抗	5	2.5
培唑帕尼+替雷利珠单抗	4	2.0
卡博替尼+替雷利珠单抗	4	2.0
阿昔替尼+卡瑞利珠单抗	3	1.5
安罗替尼+替雷利珠单抗	2	1.0
二线	85	
单靶向治疗	30	35.3
阿昔替尼	16	18.8
培唑帕尼	8	9.4
安罗替尼	5	5.9
索拉非尼	1	1.2
靶免联合治疗	55	64.7
阿昔替尼+特瑞普利单抗	15	17.6
阿昔替尼+替雷利珠单抗	13	15.3
阿昔替尼+帕博利珠单抗	11	12.9
安罗替尼+替雷利珠单抗	5	5.9
舒尼替尼+特瑞普利单抗	4	4.7
阿昔替尼+信迪利单抗	3	3.5
索拉非尼+特瑞普利单抗	2	2.4
舒尼替尼+信迪利单抗	2	2.4
用药周期		
< 6 个月	47	23.5
6~12 个月	41	20.5
> 12 月	112	56.0

2.2 队列总体及常见不良反应

队列一线治疗总体不良反应发生率中靶向治疗组为 99.2%,靶免联合治疗组为 100%。靶向治

疗组 ≥ 3 级不良反应发生率为 61.4%,靶免联合治疗组为 65.6%。靶向治疗组因不良反应停药发生率为 17.3%,靶免联合治疗组为 20.6%。经 χ^2 检验,靶向治疗组与靶免联合治疗组在上述不良反应发生率、 ≥ 3 级不良反应发生率及因不良反应停药发生率比较均差异无统计学意义。此外,靶向治疗组和靶免联合组分别有 1 例患者出现治疗相关死亡,死亡原因分别为急性心肌梗死和免疫性心肌炎。

患者一线治疗中常见不良反应按照发生率排序依次为蛋白尿(43%)、贫血(40%)、肌酐升高(38%)、高血压(37.5%)、腹泻(35%)、肝功能异常(32%)、血小板减少(30.5%)、甲状腺功能减退(29.5%)、高脂血症(27%)和手足综合征(21%)。 ≥ 3 级不良反应主要有高血压(13.5%)、肝功能异常(10.5%)、蛋白尿(8.5%)和贫血(6.5%)。见图 1。

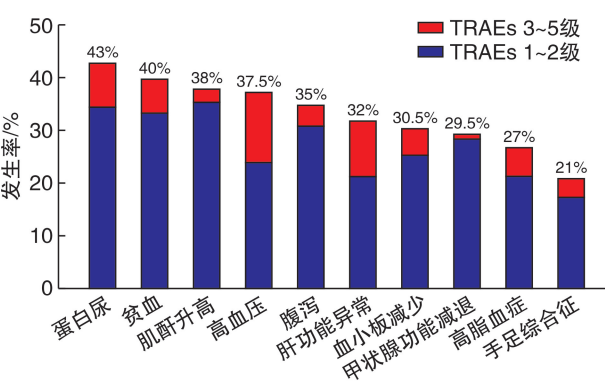


图 1 一线治疗常见不良反应

一线治疗中,靶向治疗常见不良反应为贫血、蛋白尿、高血压和肌酐升高,常见 ≥ 3 级不良反应为高血压、蛋白尿、贫血和肝功能异常;靶免联合治疗中常见不良反应为蛋白尿、甲状腺功能减退、腹泻、肌酐升高和肝功能异常,常见 ≥ 3 级不良反应为高血压、肝功能异常和蛋白尿(表 2)。此外,我们统计了接受二线治疗的 85 例患者不良事件的发生情况。二线治疗常见不良反应发生情况总体与一线治疗类似,整体不良反应发生率略低于一线治疗。在靶向治疗和靶免联合治疗中最常见的不良反应均为肌酐升高和蛋白尿,靶向治疗常见 ≥ 3 级不良反应为高血压、肝功能异常、贫血和血小板减少,靶免联合治疗常见 ≥ 3 级不良反应为肝功能异常、蛋白尿、高血压和腹泻(表 3)。

2.3 血液学不良反应

研究队列一线治疗中常见的血液学不良反应有贫血、白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少和淋巴细胞减少,其中靶向治疗组血液学不良反应总体发生率高于靶免联合治疗组(表 4)。进一步

分析出现血液学不良反应的患者从初次用药至首次出现血液学不良反应的时间间隔,发现靶向治疗组中该类患者出现血液学不良反应的中位时间间隔为 3.5 个月,靶免联合治疗中该类患者出现血液学不良反应的中位时间间隔为 4.5 个月,靶向治疗组和靶免联合治疗组血液学不良反应在首次用药后前 6 个月内出现的占比分别为 71.88%和 62.07%。

表 2 一线靶向及靶免联合治疗常见不良反应及发生率 %

不良反应类型	靶向治疗组 (127 例)		靶免联合治疗组 (73 例)	
	总体	≥ 3 级	总体	≥ 3 级
蛋白尿	40.16	7.09	47.95	10.96
贫血	42.52	7.09	35.61	5.48
肌酐升高	37.00	1.57	39.73	4.11
高血压	37.80	11.81	36.99	15.07
腹泻	31.50	2.36	41.10	6.85
肝功能异常	28.35	7.87	38.36	15.07
血小板减少	32.28	5.51	27.40	4.11
甲状腺功能减退	22.05	0	42.47	2.74
高脂血症	21.26	5.51	34.25	5.48
手足综合征	17.32	1.57	27.40	6.85

表 3 二线靶向及靶免联合治疗常见不良反应及发生率 %

不良反应类型	靶向治疗组 (30 例)		靶免联合治疗组 (55 例)	
	总体	≥ 3 级	总体	≥ 3 级
蛋白尿	36.67	6.67	40.00	9.10
贫血	30.00	10.00	29.09	5.46
肌酐升高	40.00	0	45.45	0
高血压	23.33	16.67	32.72	7.28
腹泻	20.00	3.33	27.27	7.28
肝功能异常	26.67	13.33	30.91	12.73
血小板减少	30.00	10.00	18.18	3.64
甲状腺功能减退	16.67	0	14.55	1.82
高脂血症	26.67	6.67	21.82	5.46
手足综合征	13.33	3.33	12.73	1.82

表 4 一线治疗血液学常见不良反应及发生率 %

不良反应类型	靶向治疗组 (127 例)		靶免联合治疗组 (73 例)	
	总体	≥ 3 级	总体	≥ 3 级
贫血	42.52	7.09	35.61	5.48
白细胞减少	22.83	3.94	16.44	0
血小板减少	32.28	5.51	27.40	4.11
中性粒细胞减少	11.81	2.36	8.22	2.74
淋巴细胞减少	15.74	4.72	10.96	5.48

2.4 不良反应与疗效相关性

根据研究队列一线治疗后是否出现任何 ≥ 3 级不良反应将患者分为严重 TRAEs 组和无严重 TRAEs 组,在靶向治疗和靶向联合治疗方案中分别探究 2 组患者在 ORR 及 PFS 上的差异性。严重 TRAEs 组和无严重 TRAEs 组患者基线临床特征见表 5。

在靶向治疗中,严重 TRAEs 组 ORR 为 41.51% (95% CI: 29.26% ~ 54.91%),无严重 TRAEs 组 ORR 为 22.97% (95% CI: 14.87% ~ 33.75%),严重 TRAEs 组 ORR 显著高于无严重 TRAEs 组,OR 值为 2.38 (95% CI: 1.11 ~ 5.01, $P=0.03$)。严重 TRAEs 组中位 PFS 为 16.0 个月,无严重 TRAEs 组中位 PFS 为 9.0 个月,严重 TRAEs 组中位 PFS 显著延长,HR 值为 0.61 (95% CI: 0.41 ~ 0.92, $P=0.015$)。见图 2a。

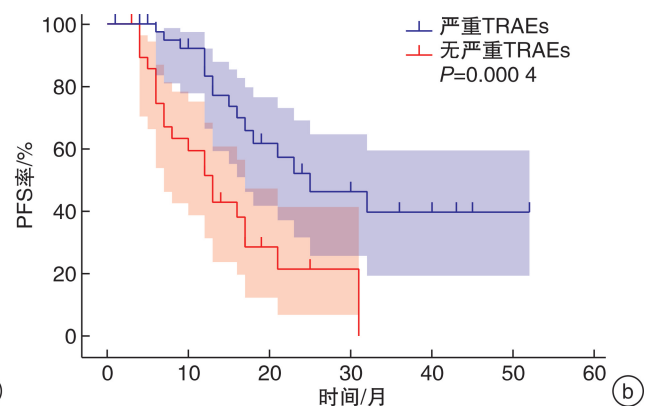
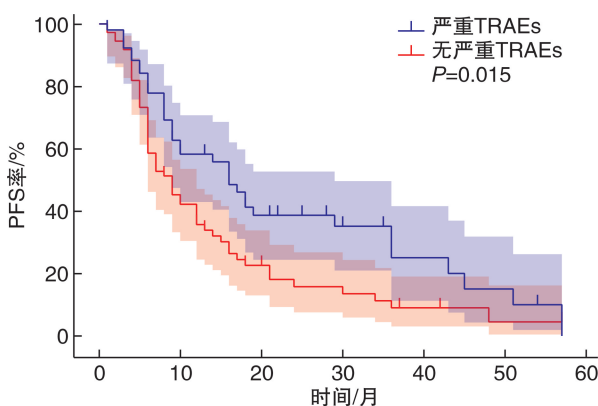
在靶向联合治疗中,严重 TRAEs 组 ORR 为 77.27% (95% CI: 63.01% ~ 87.16%),无严重 TRAEs 组 ORR 为 41.38% (95% CI: 25.51% ~ 59.26%),严重 TRAEs 组 ORR 显著高于无严重 TRAEs 组,OR 值为 4.82 (95% CI: 1.73 ~ 13.50, $P=0.003$)。严重 TRAEs 组中位 PFS 为 25.0 个月,无严重 TRAEs 组中位 PFS 为 13.0 个月,严重 TRAEs 组中位 PFS 显著延长,HR 值为 0.34 (95% CI: 0.17 ~ 0.68, $P=0.004$)。见图 2b。

3 讨论

本研究通过对 200 例一线接受单靶向或靶向联合治疗的中国晚期 RCC 患者临床资料及不良反应随访分析后发现,患者一线接受靶向治疗和靶向联合治疗在常见不良反应类型、不良反应发生率和 ≥ 3 级不良反应发生率上结果相似,常见不良反应包括蛋白尿、贫血、肌酐升高、高血压、腹泻、肝功能异常、血小板减少、甲状腺功能减退、高脂血症和手足综合征。上述不良反应发生情况总体上与中国晚期 RCC 多中心 III 期临床研究 RENOTORCH 的安全性结果一致^[20]。

表 5 严重 TRAEs 组和无严重 TRAEs 组临床基线特征例

临床因素	严重 TRAEs 组(126 例)	无严重 TRAEs 组(74 例)
性别		
男	95	54
女	31	20
年龄/岁		
≥ 60	44	31
< 60	82	43
BMI/(kg/m ²)		
< 18.5	12	5
18.5 ~ 25.0	74	62
> 25.0	40	7
手术方式		
肾部分切除术	17	13
肾根治性切除术	75	51
未做	34	10
肿瘤位置		
左侧	62	39
右侧	56	33
双侧	8	2
原发肿瘤最大直径/cm		
> 7	69	37
≤ 7	57	37
IMDC 分层		
低危	33	12
中危	67	39
高危	26	23
KPS 评分		
80 ~ 100	102	60
50 ~ 70	20	10
< 50	4	4
ECOG 评分		
0 ~ 1	81	51
2 ~ 4	45	23
初诊 AJCC 分期		
I	20	12
II	12	6
III	33	16
IV	61	40



a: 靶向治疗组; b: 靶向联合治疗组。

图 2 一线治疗有/无严重 TRAEs 患者 PFS 曲线

以往研究报道 TKI 靶向治疗常见的不良反应包括血细胞减少、高血压、腹泻、黏膜炎症、手足综合征、甲状腺功能减退、蛋白尿等;而 ICI 治疗常见的不良反应包括皮肤毒性、腹泻、甲状腺、垂体、肝脏等多器官的免疫性炎症,血液学不良反应较少见。本研究中靶免联合治疗不良反应总体表现出 TKI 药物和 ICI 药物的联合作用,如两类药物的共有不良反应腹泻、蛋白尿、手足综合征、肝功能异常、甲状腺功能减退等在联合治疗组发生率均高于单靶向治疗;而 TKI 药物独有的不良反应,如高血压,在 2 种治疗方案中的发生率相近。值得注意的是靶向治疗组贫血、血小板减少及白细胞减少发生率高于靶免联合组,这可能由于不同 TKI 药物不良反应类别存在差异。一线单靶向治疗中常用舒尼替尼、索拉非尼均常见血液学不良反应,而靶免联合治疗中最常使用阿昔替尼,其血液学不良事件发生率较低。

在免疫治疗引起的免疫相关性器官炎症中,腹泻是以往Ⅲ期临床试验最常报道的不良反应之一,主要由于 ICI 治疗导致免疫性结肠炎,少数合并免疫性小肠炎^[21]。5.5% 的患者出现免疫性肺炎,这也是除肝功能异常外靶免联合治疗组因不良反应停药的主要原因。免疫性心肌炎在 ICI 治疗中发生率很低,但死亡率极高。本研究中靶免联合治疗组出现 1 例免疫性心肌炎死亡病例。

在代谢及内分泌系统中,本研究将高甘油三酯血症和高胆固醇血症统称为高脂血症。6% 的患者用药后出现血糖升高,1 例接受靶免联合治疗患者出现自身免疫性糖尿病,需终生使用胰岛素治疗。13% 的患者仅表现为促甲状腺激素升高;22% 的患者出现促肾上腺皮质激素升高;1 例患者被明确诊断为垂体炎。

血液学指标作为动态变化最明显和最易被检测的一类指标,同时也是靶向治疗药物常见和常引起停药的不良反应类型。本研究统计的血液学不良反应常见贫血、血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少及淋巴细胞减少,且总体超过 70% 的血液学不良反应首次出现在用药后 6 个月内,这提示临床上应该在首次用药后前 6 个月内密切监控患者各项血液学检验指标。此外,本研究中 11% 的患者治疗初期出现血红蛋白升高,这与之前一项舒尼替尼治疗进展性肝癌患者的研究结果类似^[22],可能由于 TKI 类药物抑制 VEGFR2 通路后减少了血管源性一氧化氮生成,进而提升红细胞比容,升高血红蛋白量^[23]。

已有部分研究报道高血压、甲状腺功能减退和手足综合征对晚期 RCC 靶向治疗疗效存在预测作用^[24-26];在 ICI 治疗获批晚期 RCC 系统治疗后,一些临床试验随访结果也表明出现较严重的不良反

应与更好的临床预后相关^[27-28]。本研究结果进一步证实了≥3 级不良事件与 RCC 系统性治疗疗效的相关性。

本研究的局限性在于,研究队列总体样本量不够大,无法针对某一具体药物进行详细的不良反应分析;部分不良反应如乏力、恶心、腹泻等存在随访记录不完善、主观性较强的问题;部分患者 PFS 未到终点,关于不良反应与疗效的无进展生存分析有待进一步随访跟踪。

综上所述,本研究表明一线靶向治疗和靶免联合治疗方案对中国晚期 RCC 患者安全性良好,总体不良反应发生情况相似,用药期间应加强不良事件的随访和管理,同时出现≥3 级不良反应可能提示患者预后更佳。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(1):71-90.
- [2] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17009.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer(v. 1. 2024)[EB/OL]. [2024-07-07]. <https://www.nccnchina.org/cn/guide/detail/406>.
- [4] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update[J]. Eur Urol, 2022, 82(4):399-410.
- [5] Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review[J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(3):193-205.
- [6] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(3):454-463.
- [7] 王荀, 郑军华, 翟炜. EAU 2024 热点速递:肾细胞癌的临床研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(6):544-546, 550.
- [8] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7):917-927.
- [9] Larkin JMG, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 60(3):216-226.
- [10] 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.
- [11] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall sur-

- vival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1965-1971.
- [12] 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.
- [13] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1957-1964.
- [14] Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6_suppl):617.
- [15] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45:7-18.
- [16] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14):1289-1300.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(8):3669-3676.
- [20] Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2):190-199.
- [21] Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, et al. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1):e1524695.
- [22] Zhu AX, Duda DG, Ancukiewicz M, et al. Exploratory analysis of early toxicity of sunitinib in advanced hepatocellular carcinoma patients: kinetics and potential biomarker value [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):918-927.
- [23] Filep JG. Endogenous endothelin modulates blood pressure, plasma volume, and albumin escape after systemic nitric oxide blockade [J]. *Hypertension*, 1997, 30(1 Pt 1):22-28.
- [24] Michaelson MD, Cohen DP, Li S, et al. Hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib (SU) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7_suppl):320.
- [25] Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? [J]. *Cancer*, 2011, 117(3):534-544.
- [26] Rixe O, Billefont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(6):1117.
- [27] Verzoni E, Cartenì G, Cortesi E, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):99.
- [28] Tannir NM, Motzer RJ, Plimack ER, et al. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7_suppl):581.
- (收稿日期:2024-07-09;修回日期:2024-10-14)