

· 综述 ·

舒尼替尼治疗转移性肾癌的进展

吴翔 李学松 何志嵩 周利群

转移性肾癌患者的预后极差,既往细胞因子疗法有效率低,且大多不能持久。舒尼替尼(Sunitinib)已被证实治疗晚期肾癌客观反应率(objective response rate, ORR)可达40%^[1-2],并被多家肾癌诊疗指南推荐为一线治疗方案。本文就近年舒尼替尼对转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)的治疗进展进行综述。

一、药理机制

舒尼替尼是三磷酸腺苷的强效竞争性抑制剂,抑制多种与肿瘤增殖、血管生成和转移有关的酪氨酸激酶活性,作用靶点包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)1~3型,血小板来源生长因子受体(PDGFR) α 、 β ,干细胞因子受体(KIT),Fms样酪氨酸激酶受体3(FLT-3),ret原癌基因产物等^[3-5]。其抑制肿瘤血管的生成,并直接抑制肿瘤细胞生长等药理学活性可能是由抑制多种RTK靶点和通路介导的^[3-5]。

二、用药方案

目前舒尼替尼推荐用药方案剂量为50 mg qd,口服共4周,停用2周,6周为一周期(4/2方案),可保证用药后6~12 h达到有效血药浓度(50~100 ng/ml),半衰期为40~80 h^[6]。舒尼替尼主要由肝脏细胞色素P450 CYP3A4代谢,故在必须合并使用该酶的抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑)或诱导剂(如利福平、地塞米松、苯妥英钠)时,需进行剂量调整,每天最大至87.5 mg,最小至37.5 mg。其他给药方式包括:2/1方案,即50 mg qd,口服共2周,停用1周,3周为一周期;以及口服37.5 mg qd,持续用药。上述方案耐受性均良好,且无明显药物蓄积,持续用药可以连续抑制靶向受体,避免出现4/2方案中药代动力学的反跳现象^[7-8]。但对于三种方案的优劣目前尚无结论,已有对比4/2方案与持续用药的试验正在进行中。

三、疗效

目前已有多项舒尼替尼治疗晚期肾癌的研究,具有代表性包括两项开放、单臂舒尼替尼二线治疗细胞因子耐药的转移性肾癌细胞的Ⅱ期试验,后继的一线治疗转移性肾癌的Ⅲ期研究,以及针对更广泛患者的扩大范围研究等(表1),均证实了舒尼替尼对晚期肾癌的良好疗效。

Ⅱ期试验以评价舒尼替尼的有效性为主要目的,结果显示其二线治疗MRCC的ORR分别为34%和40%,中位PFS分别为8.3和8.7个月。二者的荟萃分析显示总体ORR为45%,中位疾病无进展生存期(PFS)为8.4个月^[1-2]。

基于上述结果的750例随机、IFN- α 对照一线治疗转移性肾癌的Ⅲ期研究^[9]中期结果显示:舒尼替尼治疗组PFS比IFN- α 组高2倍多(11个月 vs. 5个月),ORR明显优于对照组(31% vs.

6%)。后继数据显示治疗组有11例患者病情达到完全缓解,而对照组仅为4例,ORR显著高于对照组(47% vs. 12%);总体中位生存期治疗组与对照组有统计学差异(26.4个月 vs. 21.8个月, $P=0.051$);去除试验中部分患者跨组影响,治疗组的总体中位生存期显著长于对照组(26.4个月 vs. 20个月);治疗组与对照组分别有56%、59%的患者在试验结束后接受了二线治疗,可能对试验后的生存期有一定影响,除去此类患者,仅接受了一线治疗的患者,舒尼替尼组的中位总生存期(OS)可达干扰素- α 组2倍(28.1个月 vs. 14.1个月, $P=0.003$)^[10]。之后, Motzer等^[11]提出了7项生存期独立预后因素,包括ECOG评分、诊断至药物治疗的时间、血红蛋白、血钙、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶水平。摒去上述预后因素的影响,接受舒尼替尼治疗的患者仍有显著的生存获益($HR 0.764$; 95% $CI 0.623 \sim 0.936$; $P=0.0096$)。

扩大范围研究对象更接近自然患者人群,包括高龄及脑转移患者,共收治4564例,中位治疗时间为5个周期。约56%的患者治疗时间超过6个月,此组患者的中位治疗时间为15.6个月,总体中位PFS与OS分别为10.9个月与18.4个月^[12],与既往报道相近,再次有力地证实了舒尼替尼对晚期肾细胞癌的良好疗效。此研究中额外评估一些特殊分类患者的疗效(表2): (1)既往是否应用细胞因子治疗,对舒尼替尼的疗效并无影响; (2)高龄患者(>65岁)的中位PFS与OS分别为11.3、18.2个月,与总体结果相近; (3)存在脑转移的患者,此类患者治疗手段有限,预后较差,其ORR为12%,中位PFS与OS分别为5.6、9.2个月。

舒尼替尼在中国人群中的治疗时间较短,例数少,现在报道的ORR为17.4%~53%^[13-15],中位PFS尚未到达。而北京大学第一医院泌尿外科更新的单中心数据ORR为26.5%,疾病控制率高达97%,中位PFS为16.5个月,总体中位OS尚未到达,明显长于国外结果。

四、副作用与处理

舒尼替尼的副作用可能与其对组织和新生血管的抑制作用导致组织修复能力下降和血供不足有关。与其他单靶点药物相比,舒尼替尼抑制多个靶点的分子机制可能导致更多潜在的不良反应^[11],包括血液学、皮肤黏膜、胃肠道、心血管以及代谢毒性等(表3)。国内北京大学第一医院单中心舒尼替尼的不良反应发生率与国外报道存在一定差异。如手足皮肤反应与高血压发生率明显高于西方人群,骨髓抑制相关的不良反应中白细胞降低稍低于国外报道,但血小板下降却明显增高,此外甲状腺功能异常发生率较高,但总体其严重不良反应少见,通过对症支持,减量或停药,多数患者耐受良好。

1. 血液学毒性:Ⅱ、Ⅲ期试验报道的中性粒细胞与血小板减少总体发生率分别为42%~72%及18%~65%,重度(3、4度)减少者不足4%^[12,9],因粒细胞减少引起发热、感染更是罕见报道。扩大范围研究显示用药6个月以上的患者,一过性3、4度中性粒细胞与血小板减少的发生率仅分别为6%、8%^[16]。部分患者在用药过程中出现巨红细胞血症,而叶酸与维生素B12水

表1 舒尼替尼治疗晚期肾癌的Ⅱ、Ⅲ试验疗效总结

项目	Ⅱ期试验 ^[1]	Ⅱ期试验 ^[2]	Ⅲ期试验一线, IFN-α 对照 ^[9-10]		
例数	63	106	750		
ORR [%, (95% CI)]	40(28~53)	33(24~43)	Su: 47(42~52) IFN: 12(9~16) P<0.001		
中位 PFS [月, (95% CI)]	8.7(5.5~10.7)	8.8	Su: 11.0(11~13) IFN: 5.0(4~6) P<0.01		
中位 OS [月, (95% CI)]	16.4(10.8~NA)	23.9(14.1~30.7)	总体	部分对照者跨组后	除去接受二线治疗
			Su: 26.4(23.0~32.9)	Su: 26.4(23.0~32.9)	Su: 28.1
			IFN: 21.8(17.9~26.9)	IFN: 20.0(17.8~26.9)	IFN: 14.1
			HR 0.821	HR 0.808	HR 0.647
			(95% CI 0.673~1.001)	(95% CI 0.661~0.987)	(95% CI 0.483~0.870)
			P=0.051	P=0.0362	P=0.0033

表2 扩大范围研究中特殊分类患者疗效对比

项目	总体	脑转移	ECOG 评分	非透明细胞癌	>65 岁
例数	4349	320	582	288	1414
PFS[月, (95% CI)]	10.9(10.3~11.2)	5.6(5.2~6.1)	5.1(4.2~5.5)	7.8(6.3~8.3)	11.3(10.7~12.3)
OS[月, (95% CI)]	18.4(17.4~19.2)	9.2(7.8~10.9)	6.7(6.0~7.9)	13.4(10.7~14.9)	18.2(16.6~19.8)

平并未降低,在停药后自行恢复。多数患者的血常规可在停药期间内自行恢复,故建议在每个治疗周期起始前和或用药4周骨髓抑制最为严重时,进行血常规检验。若出现重度骨髓抑制,则需暂停用药至副作用降至2度以下,且下一周期需下调一个剂量级别。患者平常需注意个人卫生以减少感染风险,并尽量减少损伤防止出血,可适当应用乙酰氨基酚镇痛,避免使用阿司匹林、布洛芬等NSAIDs类药物,因为其可能增加出血风险。重度的淋巴细胞减少与贫血通常无需剂量调整,予以红细胞生成素或输血治疗需谨慎^[1-2]。

表3 舒尼替尼Ⅲ期临床试验以及北京大学第一医院单中心不良反应对比(%)

不良反应	Ⅲ期试验		北京大学第一医院单中心	
	总体	3/4级	总体	3/4级
血小板减少症	64	8/0	81.1	21.6
手足综合征	21	5	73.0	10.8
白细胞减少症	78	5/0	62.2	0
甲状腺功能异常	-	-	59.5	10.8
腹泻	58	6	50.0	5.4
乏力	57	9	48.6	2.7
高血压	27	9	48.6	0
眼睑水肿	-	-	48.6	0
皮肤颜色改变	16	0	48.6	0
低磷血症	36	4/1	40.5	10.8
口腔黏膜炎	41	3	27.0	2.7
血肌酐升高	-	-	24.3	0
贫血	71	3/<1	26.1	0
尿酸升高	-	-	21.6	2.7

2. 心血管毒性:高血压是舒尼替尼的常见不良反应之一,包括在治疗过程中新发血压升高,持续血压>150/100 mm Hg或基础合并高血压,原有降压药血压控制不佳者。其确切机制尚不清楚,可能与拮抗 VEGF 可导致具有扩血管作用的硝酸盐离子的生物利用度降低,引起血管收缩,肾脏排钠减少,以及抑制新生血管导致血管稀疏,内皮功能不全有关^[17],发生率在28%~47%^[16,18]。故患者在治疗过程中应每日进行血压监测,并采取适当治疗,如积极锻炼、控制体重、清淡饮食,并辅以降压药物,以血压控制在140/90 mm Hg以下为宜。多数降压药物效果好,需要注意的是经肝脏细胞色素 P450 CYP3A 途径代谢的药物,如维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平、地尔硫草等禁止使用,另外经 CYP 450 其他途径代谢的药物(如阿替洛尔、缬沙坦)也会对舒尼替尼的代谢产生影响,不宜首选^[19]。同时,应用β受体、钙离子受体阻滞剂时,需注意 PR 间期过度延长风险。另有报道高血压是舒尼替尼治疗转移性肾癌独立的保护性预测因素,有待进一步证实^[20]。此外,治疗中部分患者出现左心室射血分数下降,扩大范围试验中舒尼替尼心脏毒性发生率仅为1%,低于1%的患者出现了症状性心功能不全^[12],而 Schmidinger 等^[21]报道约18%接受舒尼替尼治疗的患者出现了心源性症状,如心绞痛、呼吸困难、晕厥等,9.4%的患者需住院治疗。

3. 代谢毒性:Desai 等^[22]首次报道了舒尼替尼治疗胃肠间质瘤,甲状腺功能减退[定义为促甲状腺激素(TSH)升高,伴或不伴T3、T4下降]发生率为36%,随后报道的 MRCC 患者^[23-25]甲状腺功能减退发生率高达85%,显著高于普通人群(4%~8.5%),北京大学第一医院单中心甲状腺功能减退的发生率为81.8%,重度甲状腺功能减退,需要进行激素替代治疗者占18.2%^[26]。舒尼替尼导致甲状腺功能减退的原因尚未明了,可能与其引发甲状腺组织血管退化,腺体萎缩、抑制甲状腺过氧化物酶的活性等机制有关^[27-28]。Wolter 等^[29]推荐在每个周期的第1与第28天均进行甲状腺功能监测,以更为细致地掌控整个

治疗周期内激素水平的变化,并可尽早发现潜在甲状腺功能异常。对TSH高于正常上限,但 <10 mIU/L者,建议严密随访;对于TSH >10 mIU/L者,可根据患者年龄,有无心血管疾病等因素,逐步增量进行甲状腺激素替代治疗,每6~8周根据临床和实验室检查进行剂量调整,以TSH恢复正常,甲状腺功能减退症状消失为宜。Wolter等^[29]发现较甲状腺功能正常的患者,出现甲状腺功能减退的患者更易因重度的血液学毒性及非血液学副作用而出现药物的减停,提示此类患者对药物更为敏感,治疗可能更为有效。Baldazzi等^[30]报道的25例RCC患者中,甲状腺功能减退患者的中位PFS明显长于甲状腺功能正常者(8.55个月 vs. 7.03个月, $P<0.05$),提示甲状腺功能减退可能是患者对药物敏感,治疗预后良好的指标,故不建议进行药物停用或减量。

4. 皮肤毒性:手足皮肤反应是抗血管生成的另一常见不良反应。常见表现有手和(或)足的麻木、针刺、烧灼感;局部红斑、肿胀;皮肤变硬或茧化;以及皲裂、脱皮、脱屑等,严重时显著影响患者生活质量。特点是通常为双侧发生,症状常同时或接连出现,手足受压或常摩擦部位症状更严重,通常于治疗周期的前1~2周出现并逐渐减轻。舒尼替尼治疗时,手足皮肤反应总发生率约为21%,重度发生率约为5%^[9],北京大学第一医院单中心数据显示发生率明显高于国外报道,总体高达73.0%,重度反应占10.8%。相应的处理包括:(1)穿棉袜,垫软垫,穿软底鞋以防足部受压过度;(2)避免长时间站立;(3)皮肤增厚处使用尿素霜或含水较多的乳液涂抹,穿棉袜睡眠以隔离被褥;(4)修剪起茧处,以防或减轻反应。对于重度手足皮肤反应,严重影响生活质量者,需暂停用药直到毒性缓解至0~1级,重新用药时酌情下调一个剂量级别。

五、联合与续贯用药

联合或续贯用药,均是增加疗效,延长疾病进入耐药阶段的良好方法。但现有结果显示,舒尼替尼与其他药物联合虽然可以增加疗效,但也带来近乎无法耐受的毒副作用。I期试验报道了贝伐单抗与舒尼替尼联合,虽然ORR可达52%,但在二者为全剂量时耐受性极差,患者出现重度高血压、骨髓抑制^[31]。另一项研究显示针对舒尼替尼耐药的MRCC,加用贝伐单抗可使患者获益,同时未出现不可预期的不良反应^[32]。Motzer等^[33]报道了舒尼替尼与INF- α 联合几乎难以耐受,所有患者均出现了3度以上不良反应,仅有21%的患者完成了2个周期的治疗。而评估temsirolimus与舒尼替尼联合的试验亦起始低剂量时即出现严重的副作用而提前结束^[34]。

续贯治疗相比联合用药的优势在于可达正常治疗剂量,无联合用药出现的额外毒副作用。Motzer等^[35]报道了everolimus针对VEGF受体靶向治疗失败的MRCC患者具有良好的疗效。Sablin等^[36]对比了舒尼替尼与索拉非尼分别相互续贯治疗的效果,结果显示MRCC对二者不完全存在交叉耐药;二线治疗中舒尼替尼治疗的PFS与总体OS更长(分别为28周 vs. 17周;135周 vs. 82周),而索拉非尼作为舒尼替尼失败的二线治疗,亦有一定效果。其他对照评估temsirolimus与索拉非尼二线治疗舒尼替尼失败的MRCC,以及进一步验证舒尼替尼与索拉非尼分别相互续贯治疗效果的试验均在进行中。

六、预后的监测:生物预后标记物

针对治疗预后因素的研究,以辨别可能取得最大获益的患者也是近期的热点。但目前尚无关于VEGF信号转导阻滞药物疗效预后的可靠生物标记物得到证实。

Rini等^[37]发现可溶性血管生长因子前体,如VEGF-A、

VEGF-C、可溶性VEGF受体以及PIGF与舒尼替尼治疗相关,VEGF-A与PIGF在治疗过程中升高,在2周停药间歇内则降至正常水平;而可溶性VEGF受体与VEGF-C则有下降趋势,且基线VEGF-C水平越低,患者PFS越长。Patel等^[38]回顾发现RCC细胞系表达的HIF(hypoxia inducible factor)-1 α 与HIF-2 α 可能作为舒尼替尼疗效的预后因子。肿瘤HIF- α 表达水平越高,对舒尼替尼敏感性越高。HIF-1 α 与HIF-2 α 表达水平更高的患者,其治疗的临床获益优于表达水平低的患者,目前相应的前瞻性研究正在进行中。Choueiri等^[39]回顾了123例RCC患者,发现VHL基因突变的患者ORR明显高于野生型(48% vs. 26%),故提出VHL基因有无突变可能是个潜在的预后因素。

其他正在研究的因素包括:血浆循环内皮细胞及其前体,VEGF及VEGF受体2的遗传多态性等,结果有待报道。

七、总结

舒尼替尼已成为MRCC极为重要,有效的一线治疗方案。尽管目前尚无试验与索拉非尼,贝伐单抗联合IFN- α , everolimus或temsirolimus进行疗效对比,但根据现在数据,舒尼替尼已被推荐作为MSKCC评分低中危MRCC患者的首选治疗^[40],经扩大范围研究证实,舒尼替尼针对高危患者疗效与III期临床试验相近。

目前临床已在尝试扩大舒尼替尼治疗RCC的适应范围,结果有待报道。有研究将其作为无远处转移,但高危复发、远处转移患者根治术后的辅助治疗^[41]。治疗过程中肿瘤体积可明显减小,故将舒尼替尼作为RCC术前新辅助治疗的试验也在开展中。此外,SURTIME试验则侧重于评估如何选择合适的手术时机,即对比舒尼替尼新辅助治疗+根治术+术后辅助治疗与单纯根治术+舒尼替尼术后辅助治疗的效果。与其他靶向药物联合或续贯治疗,亦是可能的发展方向。

在多数试验中,舒尼替尼严重不良反应少见,通过对症支持,减量或停药,多数患者耐受良好。通过合理的剂量、治疗周期以及对症支持处理,最终可使患者治疗的临床获益达到最大。

参 考 文 献

- [1] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24:16-24.
- [2] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 2006, 295:2516-2524.
- [3] O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, 2003, 101:3597-3605.
- [4] O'Farrell AM, Foran JM, Fiedler W, et al. An innovative phase 1 clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:5465-5476.
- [5] Schueneman AJ, Himmelfarb E, Geng L, et al. SU11248 maintenance therapy prevents tumor regrowth after fractionated irradiation of murine tumor models. *Cancer Res*, 2003, 63:4009-4016.
- [6] Faivre S, Delbado C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and anti-tumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24:25-35.
- [7] Britten CD, Kabbinnavar F, Hecht JR, et al. A Phase 1 and pharmacoki-

- netic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by 1 week off period. *Cancer Chemother, Pharmacol*, 2008, 61:515-524.
- [8] George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in patients with advanced GIST: updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. *J Clin Oncol*, 2008, 26:10554.
 - [9] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 115-124.
 - [10] Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon α : results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3763-3769.
 - [11] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib versus interferon alfa in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3584-3590.
 - [12] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10:757-763.
 - [13] 李学松, 宋毅, 龚侃, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾脏透明细胞瘤的临床研究: 单中心 23 例经验总结. *中华外科杂志*, 2010, 48: 375-377.
 - [14] 胡晓轶, 王国民, 郭剑明, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾癌的初步评价. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31:300-302.
 - [15] 程树林, 曾浩, 李响, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾癌的疗效及安全性评价. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31:304-307.
 - [16] Porta C, Szczylik C, Bracarda S, et al. Short-and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2008, 26:5114.
 - [17] van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, et al. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: Clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol*, 2007, 25:2993-2995.
 - [18] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007, 370:2011-2019.
 - [19] Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP. Cytochrome P-450 enzymes and drug metabolism. *Drug information handbook*. 12th ed. 2004: 1619-1631.
 - [20] Petri B, Juhana R, Tapio U, et al. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2011, 50:569-573.
 - [21] Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26:5204-5212.
 - [22] Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*, 2006, 145:660-664.
 - [23] Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99:81-83.
 - [24] Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol*, 2007, 20:4793-4799.
 - [25] Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3531-3534.
 - [26] 吴翔, 于楠, 李学松, 等. 舒尼替尼致转移性肾细胞癌患者甲状腺功能异常的临床分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:659-622.
 - [27] Kamba T, Tam BY, Hashizume H, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290:560-576.
 - [28] Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid*, 2007, 17:351-355.
 - [29] Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *British Journal of Cancer*, 2008, 99:448-454.
 - [30] Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, et al. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: A prospective single-center study. *Urol Oncol*, 2010.
 - [31] Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase 1 trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27:1432-1439.
 - [32] Medioni J, Banu E, Helley D, et al. Salvage therapy with bevacizumab-sunitinib combination after failure of sunitinib alone for metastatic renal cell carcinoma: a case series. *Eur Urol*, 2009, 56:207-211.
 - [33] Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, et al. Phase I trial of sunitinib maleate plus interferon- α for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2009, 7:28-33.
 - [34] Patel PH, Senico PL, Curiel RE, et al. Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib maleate in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2009, 7:24-27.
 - [35] 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. *Lancet*, 2008, 372:449-456.
 - [36] Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2009, 182:29-34.
 - [37] Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumour activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3743-3748.
 - [38] Patel PH, Chadalavada RS, Ishill NM, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and 2 α levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, ASCO Annual Meeting Proceedings 26, 5008.
 - [39] Choueiri TK, Vaziri SA, Rini BI, et al. Use of Von-Hippel Lindau (VHL) mutation status to predict objective response to vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*, 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings 25, 5012.
 - [40] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer 2010, 2.
 - [41] National Cancer Institute. Sunitinib or sorafenib in treating patients with kidney cancer that was removed by surgery. Web site: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00326898?order> Accessed 16 November 2007.

(收稿日期: 2011-08-09)

(本文编辑: 郝锐)