

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.011  
文章编号: 1005-8982 (2020) 12-0062-06

## 阿昔替尼在肾细胞癌治疗中的临床研究进展

高峰, 崔朋飞, 丛晓凤, 刘子玲

(吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**摘要:** 靶向治疗在肾癌治疗中起重要作用, 以血管内皮生长因子及其受体为靶点的酪氨酸激酶抑制剂是关键靶向治疗药物之一。小分子酪氨酸激酶抑制剂阿昔替尼高选择性地抑制血管内皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶的活性, 阻断血管内皮细胞生长因子与其受体结合, 抑制肿瘤血管生成。阿昔替尼与免疫检查点抑制剂联合治疗晚期肾癌疗效可观。该文就阿昔替尼在肾癌治疗中相关研究进展作一综述。

**关键词:** 癌, 肾细胞; 阿昔替尼/抗肿瘤药; 靶向治疗; 免疫检查点抑制剂/酶抑制剂

**中图分类号:** R737.11

**文献标识码:** A

### Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma

Feng Gao, Peng-fei Cui, Xiao-feng Cong, Zi-ling Liu

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Jilin University,  
Changchun, Jilin 130021, China)

**Abstract:** Targeted therapy plays an important role in the treatment of renal cancer, among which TKI targeting vascular endothelial growth factor and its receptor is one of the key targeted therapeutic drugs. Small molecule TKI Axitinib highly selectively inhibits the activity of VEGFR tyrosine kinase, blocks the binding of VEGF to its receptor, and inhibits tumor angiogenesis. Clinical studies have shown that the combination of Axitinib and checkpoint inhibitors in the treatment of advanced renal cancer is effective. In this paper, the relevant studies on the treatment of renal cancer with Axitinib were analyzed and summarized.

**Keywords:** carcinoma, renal cell; Axitinib/antineoplastic; targeted therapy; immuncheckpoint inhibitors/enzyme inhibitors

肾癌是常见的恶性肿瘤之一, 其发病率约占新发癌症病例的3%~5%, 近50%患者在确诊后5年内死亡<sup>[1]</sup>。肾细胞癌源自肾上皮细胞, 在肾癌中所占比例>90%, 对于早期的局部肾细胞癌, 手术是主要的治疗手段。转移性肾细胞癌主要以全身系统治疗为主。临床中大约1/3患者确诊时已存在远处转移, 高达40%局限性肾细胞癌患者在病程中发生转移。众所周知, 肾癌对传统的放化疗均不敏感,  $\alpha$ 干扰素和白细胞介素-2等细胞因子治疗亦难以达到理想的治疗效果, 靶向治疗的进展为该疾病带来了显著疗效。目前已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA)批准的靶向药物包括多靶点酪氨酸激酶抑制剂(如索非替尼、阿昔替尼)、雷帕霉素的哺乳动物靶标复合物-1激酶抑制剂(如替西莫司和依维莫司)、人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体(如贝伐单抗)等。其中利用酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗广泛应用于临床一、二线治疗<sup>[2]</sup>。比较阿昔替尼与索拉非尼治疗晚期肾细胞癌的随机III期临床试验, 已经确立了阿昔替尼在延长全身治疗失败后的肾细胞癌患者无进展生存期(progression free survival, PFS)方面的优势, 阿昔替尼中位PFS为6.7个月, 索拉非尼中位

收稿日期: 2019-12-24

[通信作者] 刘子玲, E-mail: drzilingliu@163.com

PFS 为 4.7 个月, 客观缓解率分别为 19% 和 9%, 有统计学差异<sup>[3]</sup>。2012 年 FDA 批准阿昔替尼口服制剂上市, 主要用于全身治疗失败后的晚期 RCC<sup>[4]</sup>。

## 1 阿昔替尼的作用机制

血管生成和血液供应是癌症进展、生长和扩散所必需的条件, 破坏内皮细胞反应可阻止肿瘤的生长。而 VEGF/ 血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 酪氨酸激酶信号通路促进血管和淋巴管内皮细胞增殖, 在脉管系统形成过程中发挥着至关重要的作用, 与肿瘤的发生、发展和转移关系密切<sup>[5]</sup>。阿昔替尼高度选择性抑制 VEGFR 酪氨酸激酶的活性, 阻断 VEGF 与其受体结合, 强效抑制肿瘤血管生成, 还被证实可以阻断 VEGF 介导的内皮细胞黏附和细胞外基质的迁移, 并通过作用于内皮细胞一氧化氮合酶、蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶阻断下游信号传导<sup>[5-6]</sup>。作为第二代酪氨酸激酶抑制剂, 阿昔替尼的相对效力比第一代高 50 ~ 450 倍, 半抑制浓度远远低于其他酪氨酸激酶抑制剂, 相对于 VEGFR1, 阿昔替尼的半抑制浓度为 0.1 nmol/L, VEGFR2 为 0.2 nmol/L, VEGFR3 为 0.1 ~ 0.3 nmol/L, 而抗 PDGFR 和 Kit 活性较弱<sup>[3, 7]</sup>。高选择性的 VEGFR 抑制被认为是患者临床获益的原因之一<sup>[5]</sup>。

阿昔替尼阻断肿瘤新生血管的生长, 肿瘤血管中早期的显著变化使血管通畅性丧失, 血流量减少, 肿瘤脉管系统中内皮芽和开窗损失。存活的血管表型趋于正常化, 且 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 表达减少, 血管的密度降低<sup>[7-8]</sup>。此外, MARIA 等<sup>[9]</sup>首次证实阿昔替尼不仅抑制肿瘤血管形成, 而且可以诱导细胞周期停滞、有丝分裂突变及启动细胞凋亡程序, 对肾细胞癌产生的直接细胞毒作用。有研究发现, 在稳定状态下一些成人干细胞主要进行不对称地分裂以维持种群大小和组织稳态, 而对称分裂则有利于肿瘤转化和恶性细胞的过度增殖, 导致不受控制的肿瘤生长<sup>[10]</sup>。阿昔替尼可以指导细胞不对称分裂, 鉴于细胞不对称分裂的丧失对于肿瘤的发生、发展至关重要, 通过阿昔替尼重建癌细胞的不对称分裂可能是肿瘤抑制的机制之一<sup>[11]</sup>。

阿昔替尼是一种小分子吡唑衍生物 (见图 1), 其血浆半衰期短, 平均 2.5 ~ 6.1 h, 主要通过肝脏 CYP3A4/5 代谢, 较小程度上被 CYP1A2、CYP2C19

和尿苷二磷酸 - 葡萄糖醛酸基转移酶 UGT1A1 代谢, 产生葡萄糖醛酸、亚砷和羧酸代谢物等<sup>[5, 7]</sup>。阿昔替尼主要经粪便排出, 肾脏排泄仅占 20% 左右。阿昔替尼与 CYP3A4/5 强效抑制剂 (如酮康唑) 联用可增加患者阿昔替尼的血浆暴露, 与 CYP3A4/5 的强效诱导剂 (如利福平、地塞米松及卡马西平等) 共同给药可减少阿昔替尼的血浆暴露<sup>[5, 7]</sup>。因此, 当使用其他药物作为 CYP3A4/5 的强抑制剂或诱导剂时, 应谨慎使用阿昔替尼<sup>[6]</sup>。RUGO 等<sup>[12]</sup>进行的首次 I 期临床研究为确定阿昔替尼的剂量限制性毒性和其最大耐受剂量奠定了基础。这项研究招募了 36 例实体瘤患者服用阿昔替尼 5 ~ 30 mg/次, 2 次/d, 以 28 d 为 1 个疗程。该试验将所有患者分成 6 组, 第 1 组患者最初接受 10 和 30 mg 2 个单次起始剂量, 后续队列当中的使用剂量是基于先前队列中观察到的毒性进行剂量递增/递减。其中, 接受 >5 mg 剂量的患者均会产生不同程度的剂量限制性毒性, 包括高血压 (61%)、疲劳 (28%)、恶心 (19%)、腹泻 (17%)、口腔炎 (11%)、红疹 (11%) 和血栓 (3%) 等, 而在使用剂量为 5 mg 的 14 例患者中仅观察到 2 种剂量限制性毒性 (2 级口腔炎和 3 级腹泻), 耐受性较好。基于该研究, 阿昔替尼的最大耐受剂量和推荐的使用剂量为口服 5 mg/次, 2 次/d<sup>[12]</sup>。

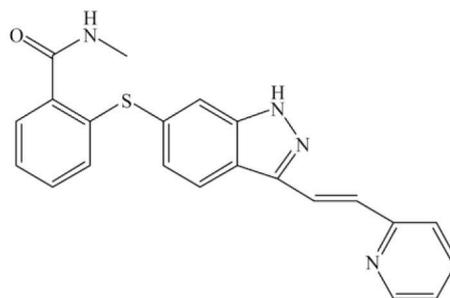


图 1 阿昔替尼的分子结构图

## 2 阿昔替尼的临床研究进展

### 2.1 单药治疗

RIXE 等<sup>[13]</sup>进行的一项多中心 II 期临床研究确定了阿昔替尼在细胞因子难治性转移性肾细胞癌患者中的临床疗效。2009 年, RINI 等<sup>[14]</sup>在阿昔替尼治疗索拉非尼难治性转移性肾细胞癌的多中心、开放式 II 期研究中招募了 62 例患者, 全部接受过索拉非尼一线治疗, 并且 74% 患者之前接受过  $\geq 2$  次全身治疗。结果显示, 客观反应率为 22.6%, 中位 PFS 和总生存期

(overall survival, OS) 分别为 7.4 个月和 13.6 个月, 进一步证实了阿昔替尼对多线治疗失败的晚期肾细胞癌的疗效<sup>[14]</sup>。在一系列 II 期试验的研究基础上, RINI 等<sup>[15]</sup>设计了随机 III 期临床试验, 对阿昔替尼与索拉非尼作为二线药物治疗肾细胞癌的安全性和有效性进行了评估。该研究将 723 例受试者随机分配并接受阿昔替尼或索拉非尼治疗, 其中大多数患者先前接受过舒尼替尼 (54%) 或细胞因子 (白细胞介素-2 或干扰素- $\alpha$ ) 治疗 (35%), 其余受试者 (11%) 接受贝伐单抗或替西莫司治疗。该研究结果表明, 与索拉非尼相比, 阿昔替尼 PFS 明显延长, 客观反应率更高, 阿昔替尼的中位 OS 为 20.1 个月, 索拉非尼为 19.2 个月。这为阿昔替尼的批准上市奠定了基础<sup>[15]</sup>。随后, 来自日本的 TAKESHI 等<sup>[15]</sup>进行了一项亚组分析, 对全身治疗失败后的转移性肾细胞癌患者开展 III 期研究。该研究中阿昔替尼组 PFS 和客观反应率均明显高于索拉非尼组。QIN 等<sup>[16]</sup>报道了随机化设计的阿昔替尼或索拉非尼二线治疗亚洲转移性肾细胞癌的注册研究成果。阿昔替尼与索拉非尼在亚洲人群中 PFS 分别为 6.5 和 4.8 个月, 客观反应率分别为 23.7 和 10.1 个月。与索拉非尼相比, 阿昔替尼治疗的患者风险降低了 17% ~ 24%。这与全球的随机 III 期临床试验及日本亚组分析的结果一致, 确立了阿昔替尼用于治疗亚洲转移性肾细胞癌患者的地位。

基于上述研究, HUSTON 等<sup>[17]</sup>对阿昔替尼与索拉非尼二线治疗亚洲群体的研究进行了修改, 增加了 1 个独立的全球初治群体, 共纳入从 13 个国家招募的 288 例受试者, 设计了阿昔替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的随机、开放的 III 期试验。结果表明, 阿昔替尼组和 Sorafenib 组中位 PFS 分别为 10.1 和 6.5 个月。此外, 还有一些小样本的研究, 例如日本 TAKUYA 等<sup>[18]</sup>报道的阿昔替尼一线治疗的肾细胞癌或转移性肾细胞癌的回顾性研究, 以 18 例晚期肾细胞癌患者为研究对象, PFS 为主要研究终点, 阿昔替尼给药的中位持续时间为 10.8 个月, 5 例患者达到部分缓解, 9 例患者疾病稳定, 4 例患者部分进展, 中位 PFS 为 20.4 个月。虽然该实验样本量较小, 但可以说明阿昔替尼作为肾细胞癌或者转移性肾细胞癌患者一线治疗药物具有较好的疗效。2017 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的亚洲会议上公布了阿昔替尼一线治疗转移性肾细胞癌的亚洲人群亚组分析结果<sup>[13, 19]</sup>。该研究是针对初

治肾癌患者的一项随机、开放标签的 III 期试验, 根据 ECOG 评分随机分为阿昔替尼 5 mg 组和索拉非尼 400 mg 组, 治疗 4 周, 2 次/d。结果显示, 阿昔替尼一线治疗 PFS 时间达到 10.1 个月, 相较于总体研究人群, 亚洲人群总生存获益明显, 中位 OS 可达 31.5 个月。相较于 ECOG 评分为 1 的患者而言, ECOG 评分为 0 的患者有更好的临床结局, 这些结果为阿昔替尼一线治疗晚期肾癌提供了一定的数据支持。该研究中, 最常见不良事件是高血压, 但可以通过剂量调整或支持治疗等得到改善。随机 III 期临床试验报道 >3 级的不良反应还有腹泻 (11%) 和疲劳 (11%), 其他副作用包括厌食、恶心、呕吐、口腔炎、甲状腺功能减退和皮疹等。然而, 如手足综合征、皮肤毒性和骨髓抑制等常见于其他 VEGFR 抑制剂的不良反应, 较少发生于阿昔替尼<sup>[13]</sup>。

## 2.2 联合治疗

免疫检查点负性调节免疫系统导致机体形成免疫抑制性肿瘤微环境, 使肿瘤细胞逃避机体免疫监视及杀伤, B7 分子为细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 与 CD28 的共同配体, 但与 CD28 作用相反, CTLA-4 与 B7 分子结合后下调 T 细胞活性, 并通过抵抗 CD28 抑制 T 细胞活化<sup>[20]</sup>。Ipilimumab 通过阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 与其配体的结合来提高机体对肿瘤的免疫功能。程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 是一种能够在各种免疫细胞中表达的免疫抑制分子, 其与配体程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 结合后通过抑制 T 细胞增殖、细胞因子产生及细胞黏附来抑制免疫应答, 并诱导活化的淋巴细胞凋亡, 引起自身免疫耐受<sup>[20]</sup>。PD-1 单抗如 Nivolumab、Pembrolizumab 和 PD-L1 单抗 Atezolizumab 可以阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合, 进而阻断负向免疫调控进程, 使机体重新恢复对肿瘤的防御功能。已有研究显示, 免疫治疗的同时给予靶向治疗可以增强免疫调节的作用, 两者协同作用可以改善疗效<sup>[21]</sup>。自 2015 年 FDA 批准 Nivolumab 单抗用于晚期肾癌二线治疗以来, 免疫治疗迅速发展, 其中热点之一便是涉及到将免疫检查点抑制剂与靶向治疗相结合进行抗肿瘤治疗, 一些组合方案已经或者有望被纳入转移性肾细胞癌治疗标准<sup>[22]</sup>。以抗血管生成为主的靶向药物的出现具有里程碑式的意义, 而近年来免疫检查点抑制剂的兴起无疑又是一个划时代的变革。

**2.2.1 双重免疫治疗** 2016年、2017年的ESMO大会上陆续报道了免疫检查点抑制剂治疗晚期或转移肾细胞癌的研究进展。第1项研究为PD-1单抗Nivolumab联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4单抗Ipilimumab治疗晚期肾细胞癌的I期临床研究(Checkmate 016), 该研究结果表明, 对两组患者实施不同剂量的Nivolumab、Ipilimumab双重免疫检查点阻断, 同时抑制PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4, 治疗后客观反应率>40%, >65%患者OS超过2年, 完全缓解率达10.6%, 具有显著的临床效果<sup>[22-25]</sup>。第2项研究为2017年ESMO大会公布的III期试验(Checkmate 214), 该研究共入组1096例肾细胞癌患者, 按照1:1随机分至免疫联合治疗组(Nivolumab联合Ipilimumab, 550例)和舒尼替尼单药组(546例)。根据国际转移性肾细胞癌数据库联盟评分(IMDC)将入组患者分为中高危组(847例)和低危组(249例), 其中联合治疗组和单药组的中高危患者分别为425和422例<sup>[26-27]</sup>。与舒尼替尼(标准方案)相比, 中高危组Nivolumab联合Ipilimumab治疗客观反应率可达41.6%[其中完全缓解(complete response, CR)达9.4%], 显著高于舒尼替尼组的26.5%, 并且死亡风险率降低37%。两组中位PFS分别为11.6和8.4个月, Nivolumab联合Ipilimumab治疗组OS也明显超过舒尼替尼治疗组。值得注意的是, Checkmate 214研究证实了对于IMDC评分为中高危的晚期肾癌, Nivolumab单抗与Ipilimumab单抗联合效果更佳。而对于IMDC评分为低危的患者, 短期内两组无明显差异, 但随着时间延长, 联合治疗组或将显现出一定优势。Nivolumab联合Ipilimumab组导致试验中止的不良事件发生率为22%, 舒尼替尼组为12%。联合组常见的3、4级不良反应有腹泻、乏力及皮疹, 少数患者出现瘙痒、甲状腺功能减退及呕吐。舒尼替尼单药组最为常见的不良反应是高血压。其他常见的3、4级不良事件有乏力、掌跖红斑、口腔炎及黏膜炎, 少数患者出现恶心、甲状腺功能减退及味觉障碍<sup>[26-27]</sup>。此外, 一项III期研究中915例患者(其中PD-L1阳性患者362例, 占40%)随机分入Atezolizumab联合Bevacizumab联合治疗组或舒尼替尼组<sup>[28]</sup>。结果显示在PD-L1阳性患者中, 联合治疗组获得的PFS明显长于舒尼替尼组, 客观反应率分别为43%和35%。联合治疗组最常见的不良反应是高血压, 单药组最常见的是腹泻, 两组中3、4级不良事件发生情况相近, 包括乏力、腹泻、

高血压等。这是第2项免疫治疗用于晚期肾癌一线治疗的III期临床研究, 再次证明了免疫治疗在肾癌治疗中疗效确切。基于以上研究取得的丰硕成果, 免疫治疗与靶向治疗联合的探索陆续展开。

**2.2.2 阿昔替尼联合免疫治疗** CHOUEIRI等<sup>[29]</sup>首次对PD-L1单抗Avelumab联合阿昔替尼用于晚期肾细胞癌一线治疗进行探索: 在纳入的55例患者中客观反应率达58%, 3例达到CR, 43例实现疾病控制, 45例出现不同程度的肿瘤体积缩小, 其中34例肿瘤缩小率 $\geq 30\%$ , 且不良反应可控。但此项研究存在一定局限性, 首先, 这是一项单臂试验, 没有同期对比单药治疗与联合治疗之间的疗效, 且该研究随访时间短, 无法评估反应的持续时间、PFS及OS。另外, CHOUEIRI等<sup>[29]</sup>观察了PD-L1表达 $\geq 1\%$ 和 $\geq 5\%$ 患者的缓解情况, 发现OR与高PD-L1表达有一定的相关性, 但没有正式报告PD-L1表达在阿昔替尼联合Avelumab治疗晚期肾细胞癌患者中的预测价值, 但是这些数据为后续进行的III期试验奠定了基础。MOTZER等<sup>[30]</sup>报道的Javelin Renal 101研究旨在证明Avelumab联合阿昔替尼与舒尼替尼相比在延长晚期肾细胞癌患者PFS方面的优势, 共纳入886例肾癌患者, 其中442例每2周静脉注射Avelumab 10 mg/kg, 联合阿昔替尼5 mg/次口服, 2次/d。比较组444例患者口服舒尼替尼, 50 mg/d, 口服4周后休息2周。在PD-L1阳性肿瘤患者中, 联合治疗组的中位PFS为13.8个月, 而舒尼替尼组为7.2个月, 客观反应率分别为55.2%和25.5%, 并且针对Javelin Renal 101研究对进一步的亚组分析进行总结: Avelumab联合阿昔替尼可以延长患者的PFS并显著提高客观反应率, 其与PD-L1表达无关, 每个风险亚组的患者均能获益<sup>[30]</sup>。该研究中, 联合组和单药组分别有51和48例患者发生3级以上不良反应, 最为常见的均为高血压, 联合组常见的还有声音嘶哑、甲状腺功能减退等, 而单药组骨髓抑制、恶心等则相对常见。这些研究结果为Avelumab联合阿昔替尼作为晚期肾细胞癌患者的一线治疗标准提供了支持<sup>[29-30]</sup>。

ATKINS等<sup>[31]</sup>将阿昔替尼联合Pembrolizumab与舒尼替尼单药治疗晚期肾细胞癌进行对比, 分别在剂量发现阶段和剂量扩张阶段招募了11和41例先前未经治疗的晚期肾细胞癌患者, 结果显示客观反应率高达73.1%, 其中4例达到CR, 34例达到部分缓解, 8例疾病稳定, 中位PFS>20个月, >90%患者发

生了一定程度的肿瘤体积缩小<sup>[8, 31]</sup>。在 2019 年 2 月的 ASCO GU 会议上, 作为最令人瞩目的研究之一, Pembrolizumab 联合阿昔替尼一线治疗转移或晚期肾细胞癌的 III 期研究成果不负众望。该研究将 861 例 (其中 30% 为低风险, 约 60% 为 PD-L1 阳性) 晚期肾细胞癌患者, 按照 1 : 1 随机分入 Pembrolizumab 联合阿昔替尼组和舒尼替尼单药治疗组, 与舒尼替尼单药治疗相比, Pembrolizumab 联合阿昔替尼组表现出了前所未有的抗肿瘤活性, 在 OS 和 PFS 方面均获得了显著改善, 客观反应率达 59.3%, 远高于舒尼替尼组 35.7%<sup>[31]</sup>。需要强调的是, Pembrolizumab 联合阿昔替尼的方案在不同的 IMDC 亚组中均优于舒尼替尼。对于治疗相关的 3 级以上不良事件发生率, 联合组为 62.9%, 单药组为 58.1%, 导致试验中止的患者比例分别是 6.3% 和 10.1%。日前, FDA 已经宣布批准了 Pembrolizumab 联合阿昔替尼用于晚期肾细胞癌的一线治疗<sup>[32]</sup>。

### 3 讨论

总体而言, 靶向治疗用于肾细胞癌的疗效是肯定的, 但大部分经过靶向治疗的患者最终会产生耐药, 疾病出现进展。免疫治疗的发展为肾细胞癌的治疗开辟了新的天地。PD-1 单抗联合舒尼替尼或培唑帕尼等靶向药物治疗肾细胞癌会产生较为严重的不良反应。而高选择性 VEGFR 抑制剂阿昔替尼则副作用较少, 表现出良好的安全性和有效性。大量的 II、III 期试验正在评估新的疗法和新兴药物, 临床医生面临着治疗选择和药物毒性的挑战。从目前的研究来看, 免疫治疗联合靶向治疗结果较为乐观, 组合疗法成为热点方向之一。但免疫治疗仍需更多的临床研究及相关数据, 对比 VEGFR 抑制剂和免疫检查点抑制剂用药顺序不同而产生的疗效差异, 观察抗血管生成后肿瘤微环境的改变对免疫治疗的影响, 探索确切的生物标志物, 寻求更加优化的治疗方案, 提供更精准的治疗, 以期使患者获益。期待在未来的研究中看到阿昔替尼可以显示出更多的潜力。

#### 参 考 文 献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] BARATA P C, RINI B I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(6): 507-524.
- [3] RINI B I, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial[J]. The Lancet, 2011, 378(9807): 1931-1939.
- [4] SHENG X N, BI F, REN X, et al. First-line axitinib versus sorafenib in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): exploratory subgroup analyses of data from a phase III trial[J]. Future Oncol, 2019, 15(1): 53-63.
- [5] HU-LOWE D D, ZOU H Y, GRAZZINI M L, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 7272-7283.
- [6] PATSON B, BCOHEN R, OLSZANSKI A J. Pharmacokinetic evaluation of axitinib[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(2): 259-270.
- [7] BELLESOEUR A, CARTON E, ALEXANDRE J, et al. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2801-2811.
- [8] MAJ E, PAPIERNIK D, WIETRZYK J. Antiangiogenic cancer treatment: the great discovery and greater complexity (Review)[J]. Int J Oncol, 2016, 49(5): 1773-1784.
- [9] MARIA B M, CONSUELO A S, MATTEO S, et al. Axitinib induces DNA damage response leading to senescence, mitotic catastrophe, and increased NK cell recognition in human renal carcinoma cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36245-36259.
- [10] BAJAJ J, ZIMDAHL B, REYA T. Fearful symmetry: subversion of asymmetric division in cancer development and progression[J]. Cancer Res, 2015, 75(5): 792-797.
- [11] SUGIARTO S, PERSSON A I, MUNOZ E G, et al. Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors[J]. Cancer Cell, 2011, 20(3): 328-340.
- [12] RUGO H S, HERBST R S, 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]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5474-5483.
- [13] RIXE O, BUKOWSKI R M, MICHAELSON M D, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study[J]. The Lancet, 2007, 8(11): 975-984.
- [14] RINI B I, WILDING G, HUDES G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009; 27: 4462-4468.
- [15] TAKESHI U, HIROTSUGU U, YOSHIHIKO T, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(6): 616-628.
- [16] QIN S K, BI F, JIN J, et al. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study[J]. OncoTargets and Therapy, 2015, 8: 1363-1373.
- [17] HUTSON T E, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1287-1294.
- [18] TAKUYA K, CHIKARA O, TAKAHIRO Y, et al. Feasibility of axitinib as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma: a single-institution experience in Japan[J]. *BMC Urol*, 2015, 15: 32.
- [19] GUO J, MA J H, SUN Y, et al. Chinese guidelines on the management of renal cell carcinoma (2015 edition)[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(19): 279.
- [20] GILL D, HAHN A W, SONPAVDE G, et al. Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma: current and future therapies[J]. *Hum Vaccine Immunother*, 2016, 12(12): 2997-3004.
- [21] COLLI L M, MACHIELA M J, ZHANG H, et al. Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13): 3666-3671.
- [22] MOSILLO C, CICCARESE C, BIMBATTI D, et al. Renal cell carcinoma in one year: going inside the news of 2017 -A report of the main advances in RCC cancer research[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 67: 29-33.
- [23] HANS J H, ELIZABETH R, PLIMACK, et al. Updated results from a phase I study of Nivolumab (Nivo) in combination with ipilimumab (Ipi) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): the checkmate 016 study[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(suppl\_6): DOI: 10.1093/annonc/mdw378.16.
- [24] HAMMERS H J, PLIMACK E R, INFANTE J R, et al. Safety and efficacy of Nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851-3858.
- [25] GHATALIA P, ZIBELMAN M, GEYNISMAN D M, et al. Checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(1): 7.
- [26] CELLA D, GRÜNWALD V, ESCUDIER B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (checkmate 214): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 297-310.
- [27] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277-1290.
- [28] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404-2415.
- [29] CHOUERI T K, LARKIN J, OYA M, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 451-460.
- [30] MOTZER R J, 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.
- [31] ATKINS M B, PLIMACK E R, PUZANOV I, et al. Axitinib in combination with Pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial[J]. *The Lancet*, 2018, 19(3): 405-415.
- [32] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127.

(李科 编辑)

本文引用格式: 高峰, 崔朋飞, 丛晓凤, 等. 阿昔替尼在肾细胞癌治疗中的临床研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 62-67.