



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.11
文章编号: 2095-1264(2024)03-0332-07

VEGFR 抑制剂治疗转移性肾细胞癌致出血风险的 Meta 分析*

刘云霞¹, 狄国杰², 袁 珊³, 程文聪³, 张 文^{3*}

(¹青岛市胶州中心医院, 山东 青岛, 266300; ²聊城市人民医院 药学部, 山东 聊城, 252000;
³山东第一医科大学附属省立医院 药学部, 山东 济南, 250021)

摘要: 目的 系统评价血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抑制剂治疗转移性肾细胞癌的出血风险。**方法** 检索国内外相关数据库,收集 VEGFR 抑制剂治疗转移性肾细胞癌的临床试验。采用国际通用的 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具进行方法学质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,比较 VEGFR 抑制剂与安慰剂或其他抗肿瘤药物的出血发生率。**结果** 与安慰剂或干扰素相比,VEGFR 抑制剂的出血发生率显著升高[14.6% (258/1 769) vs. 3.4% (52/1 545), $RR=5.19$, 95% CI (3.79, 7.12), $P<0.000 01$];与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂相比,VEGFR 抑制剂的出血发生率明显降低[17.0% (106/622) vs. 4.6% (29/635), $RR=0.23$, 95% CI (0.15, 0.36), $P<0.000 01$]。**结论** VEGFR 抑制剂用于转移性肾细胞癌有导致出血相关不良事件发生的风险,但其出血风险低于 mTOR 抑制剂。对于有出血风险的转移性肾细胞癌患者,临床应谨慎使用 VEGFR 抑制剂。

关键词: VEGFR 抑制剂; 出血风险; 转移性肾细胞癌; Meta 分析

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** A

The bleeding risk of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGFR inhibitors: a meta-analysis*

LIU Yunxia¹, DI Guojie², YUAN Shan³, CHENG Wencong³, ZHANG Wen^{3*}

(¹Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao, 266300, Shandong, China; ²Department of Pharmacy, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, 252000, Shandong, China; ³Department of Pharmacy, the Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the bleeding risk of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors. **Methods** Collected from domestic and foreign databases the clinical trials of metastatic renal cell carcinoma treated with VEGFR inhibitor monotherapy. By using the internationally commonly-used Cochrane Collaboration's Risk Assessment Tool for methodological quality, and RevMan 5.3 for meta-analysis, the incidence of bleeding risk was compared between VEGFR inhibitors (observation group) and placebo or other anti-tumor agents (control group). **Results** The results showed that VEGFR inhibitors caused a significantly higher incidence of bleeding risk than placebo or interferon [14.6% (258/1 769) vs. 3.4% (52/1 545), $RR=5.19$, 95% CI (3.79, 7.12), $P<0.000 01$]. Compared with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, VEGFR inhibitors significantly reduced the risk of bleeding [17.0% (106/622) vs. (4.6% 29/635), $RR=0.23$, 95% CI (0.15, 0.36), $P<0.000 01$]. **Conclusion** VEGFR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma had a risk of bleeding, but the risk of bleeding was lower than that of mTOR inhibitors. VEGFR inhibitors should be used with caution for patients with metastatic renal cell

*基金项目:北京医卫医学科学研究基金资助项目(B20340AN)。

作者简介:刘云霞,女,硕士,研究方向:肿瘤临床药学。

*通信作者:张文,女,硕士,教授,硕士生导师,副主任药师,研究方向:肿瘤临床药学。

carcinoma at risk of bleeding.

Keywords: VEGF targeted drugs; Bleeding risk; Meta-analysis

0 前言

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占肾恶性肿瘤 85%,由于缺乏早期症状和疾病的临床指征,约 20%的患者被诊断时已发展为局部晚期或转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)^[1-2]。据真实世界研究数据^[3-4]显示,局限期肾癌的 5 年生存率为 93%,而 mRCC 的 5 年生存率仅 10%左右。近年来,靶向药物在 RCC 的治疗中取得了新突破,已成为 mRCC 的一、二线治疗手段,血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂等靶向治疗成为 mRCC 的治疗标准^[5]。目前,已批准用于治疗肾癌的抗血管生成靶向药物有贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼、仑伐替尼等^[1,6-7],这些药物可抑制 VEGF、VEGFR,阻止肿瘤新生血管形成。可见新型靶向疗法为 mRCC 患者提供了有效且可控的治疗方案^[7]。使用舒尼替尼和索拉非尼一线靶向治疗 mRCC 的主要不良反应有疲劳、咳嗽、外周水肿、贫血、食欲下降和血小板减少等^[8],而有关出血不良事件的报道较少。本研究通过对 mRCC 患者中 VEGFR 抑制剂导致的出血风险相关研究进行系统评价,以期提高临床对 VEGFR 抑制剂导致的出血事件的认识。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“VEGF target drugs”和“target drugs”或“vascular endothelial growth factor”或“VEGF”或“bevacizumab”或“sunitinib”或“pazopanib”“anlotinib”或“sorafenib”和“metastatic renal cell carcinoma”或“metastatic renal cell cancer”以及“irAEs”或“VEGF related adverse events”“bleeding”“hemorrhage”为检索词,检索 PubMed、Embase、the Cochrane library 数据库。采取主题词与自由词相结合的方法,以“索拉非尼”或“安罗替尼”和“转移性肾细胞癌”和“VEGF 相关出血风险”或“出血事件”为检索词,检索中国知网、维普网、万方医学数据库。检索时间截至 2020

年 10 月,收集符合纳入标准的文献,并对其参考文献进行手工检索,以扩大检索范围。

1.2 文献的纳入与排除标准

纳入标准:本研究的纳入标准根据 PICOS 原则制定。(1)研究对象:病理活检明确诊断为 mRCC,未接受过任何 VEGFR 抑制剂治疗,不考虑是否经过外科手术治疗,不考虑是否有肿瘤远处转移,对肿瘤类型、分期和用药时间均无限制。(2)干预措施:观察组采用 VEGFR 抑制剂单药或联合干扰素(interferon, IFN)治疗,对照组采用安慰剂、IFN 或 mTOR 抑制剂治疗。(3)结局指标:治疗期间出血的严重程度及出血类型(鼻出血、咳血、泌尿生殖系统出血、消化道出血)发生率。(4)研究类型:VEGFR 抑制剂治疗 mRCC 致出血风险的随机对照试验(randomized control trial, RCT)。

排除标准:(1)重复发表的文章;(2)研究类型为基础研究或非 RCT;(3)临床资料不完整;(4)无出血相关安全性指标;(5)患者机体状态差,本身有出血现象,难以接受 VEGFR 抑制剂治疗;(6)纳入研究中患者年龄<18 岁;(7)非中、英文文献;(8)无法获取全文的研究。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 位研究者分别按照纳入标准和排除标准筛选文献,如存在分歧,由第 3 位研究者决定。对于文献资料不全的研究,可联系作者进行补充。数据的内容包括:(1)文献的基本信息,包括第一作者、发表年份、研究类型、样本量、干预措施等;(2)结局指标,如不良反应(包括出血风险)的例数、不良反应发生率等;(3)质量评价指标,包括随机方法、是否设置盲法、设盲方式、研究中的失访情况、是否采用意向性分析(intention-to-treat, ITT)等。

1.4 文献质量评定

文献质量评定采用 Cochrane 协作网偏倚风险评定标准^[9]从以下 7 个方面进行评价:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)盲法的实施;(4)结局评估的盲法;(5)结局数据的完整性;(6)选择性报道;(7)其他偏倚。对每个项目以“高偏倚风险”“低偏倚风险”或“不清楚”进行评价。由 2 名研究者独立进行方法学质量评价,若有分歧,听取第 3 位研究者的意见,最后达成一致。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料采用相对危险度(relative risk, *RR*)进行评价,区间估计采用 95% 置信区间(confidence interval, *CI*)。使用 Chi-square (χ^2)和 *I*² 检验对纳入文献进行统计学异质性分析,当 *P*>0.05、*I*²<50%,表明各文献间异质性无统计学意义,采用固定效应模型;当 *P*≤0.05、*I*²>50%,则表明各文献间异质性有统计学意义,需要分析异质性产生的原因和来源,按照对照组的不同(安慰剂或 IFN)进行亚组分析,再看各自的异质性检查结果,或逐一删除某一项 RCT 研究,再看异质性检查结果是否有变化。

2 结果

2.1 文献检索结果及治疗评价

共检索到 345 篇文献,去除重复文献,并通过阅读文献标题和摘要剔除未得到研究结果的文献,共得到 145 篇,阅读全文后最终纳入符合标准的文献 9 篇^[10-18],均为 RCT 研究,且均为英文文献。9 篇 RCT 中,2 项研究^[17-18]为开放性研究,未使用盲法,判断为高偏倚风险;其他 7 项研究^[10-16]均为低偏倚风险(图 1)。

2.2 纳入文献的基本情况

9 项研究共纳入 4 771 例患者,其中观察组 2 404 例、对照组 2 367 例。6 项为 VEGFR 抑制剂(贝伐珠单抗、舒尼替尼、帕唑帕尼)对比安慰剂或 IFN 的研究(表 1),3 项为 VEGFR 抑制剂(索拉非尼、卡博替尼、乐伐替尼)对比 mTOR 抑制剂的研究(表 2)。出血事件包括:鼻出血、尿血、咳血、泌尿生殖系统出

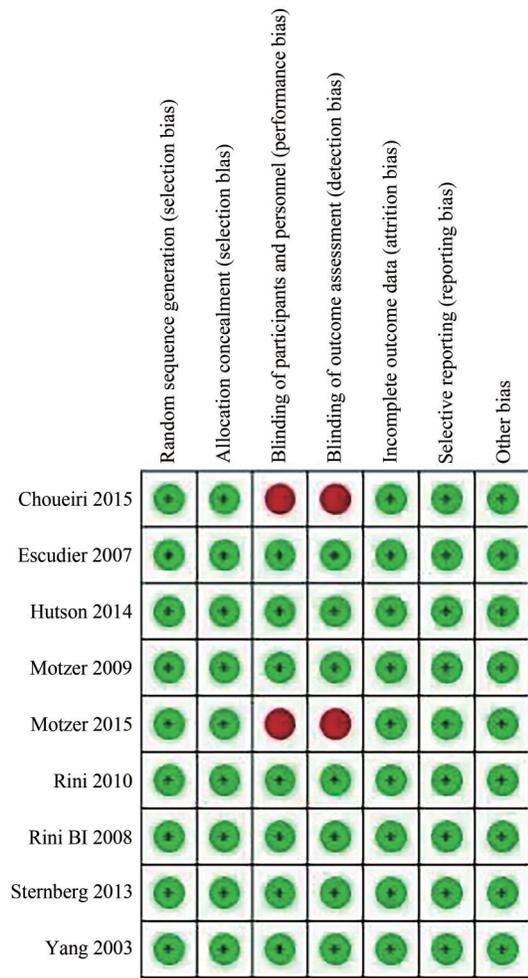


图 1 纳入文献的发表偏倚风险汇总图

Fig. 1 Summary map of risk of publication bias for included literature

血、消化道出血等,但由于肾癌本身也会引起尿血等出血事件,故在统计出血事件时需排除尿血。

表 1 VEGFR 抑制剂对比安慰剂或 IFN 的 6 项 RCT 的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of six RCTs with VEGFR inhibitors compared to placebo or IFN

第一作者	疾病类型	组别	例数	年龄/岁	干预措施及使用方法	出血类型	出血事件发生率	≥3 级出血事件	因出血事件死亡
Yang ^[10]	mRCC	观察组	39	53	贝伐珠单抗 10 mg·kg ⁻¹ , 2 周 1 次	鼻出血 咳血	8(21%) 1(3%)	NR	0(0%)
		对照组	40	53	安慰剂	鼻出血 咳血	1(3%) 2(5%)	NR	0(0%)
Escudier ^[11]	mRCC	观察组	337	61(30~82)	贝伐珠单抗 10 mg·kg ⁻¹ , 2 周 1 次+IFN-α-2a 9 MU 皮下注射, 3 次/周	出血	112 (33%)	11(3%)	2(≤1%) (咯血、动脉瘤破裂)
		对照组	304	60(18~81)	IFN-α-2a 9 MU 皮下注射, 3 次/周	出血	28(9%)	1(≤1%)	0(0%)
Motzer ^[12]	mRCC	观察组	375	62(27~87)	舒尼替尼 50 mg·d ⁻¹ , 服用 4 周后停药 2 周	鼻出血	68(18%)	4(1%)	1(≤1%) (胃出血)

续表 1

第一作者	疾病类型	组别	例数	年龄/岁	干预措施及使用方法	出血类型	出血事件发生率	≥3级出血事件	因出血事件死亡
		对照组	360	59(34~85)	IFN-α 皮下注射, 3 次/周, 第 1 周 3 MU、第 2 周 6 MU、之后 9 MU	鼻出血	7(2%)	0(0%)	2(≤1%) (脑出血、颅内肿瘤出血)
		观察组	362	61(56~70)	贝伐珠单抗 10 mg·kg ⁻¹ , 2 周 1 次+IFN-α 9 MU 皮下注射, 3 次/周	泌尿生殖系统出血	3(≤1%)	0(0%)	NR
Rini ^[13]	mRCC	对照组	347	62(55~70)	IFN-α 9 MU 皮下注射, 3 次/周	泌尿生殖系统出血	1(<1%)	0(0%)	NR
		观察组	290	59(28~85)	帕唑帕尼 800 mg·d ⁻¹ 口服	出血	41(14%)	3(1%)	1(≤1%)
Stemberg ^[14]	mRCC	对照组	145	60(25~81)	安慰剂	出血	9(6%)	1(≤1%)	0(0%)
		观察组	366	61(56~70)	贝伐珠单抗 10 mg·kg ⁻¹ , 2 周 1 次+ IFN-α 9 MU 皮下注射, 3 次/周	泌尿生殖系统出血	NR	1(≤1%)	NR
Rini ^[15]	mRCC	对照组	349	62(55~70)	IFN-α 9 MU 皮下注射, 3 次/周	泌尿生殖系统出血	NR	0(0%)	NR
		观察组	349	62(55~70)	IFN-α 9 MU 皮下注射, 3 次/周	消化道出血	NR	1(≤1%)	NR

注: NR 表示无相关研究。

Note: NR means none research.

表 2 VEGFR 抑制剂对比 mTOR 抑制剂的 3 项 RCT 的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of three RCTs with VEGFR inhibitors compared to mTOR inhibitors

第一作者	疾病类型	组别	例数	年龄/岁	干预措施及使用方法	出血类型	出血事件发生率	≥3级出血事件	因出血事件死亡
		观察组	252	61(21~80)	索拉非尼 400 mg 口服, 2 次/d		13(5%)	0(0%)	0(0%)
Hutson ^[16]	mRCC	对照组	249	60(19~82)	替西罗莫司 25 mg 静脉注射, 1 次/周	鼻出血	51(20%)	2(≤1%)	0(0%)
		观察组	331	62(36~83)	卡博替尼 60 mg·d ⁻¹ 口服	鼻出血	12(4%)	0(0%)	0(0%)
Choueiri ^[17]	mRCC	对照组	322	61(31~84)	依维莫司 10 mg·d ⁻¹ 口服	鼻出血	46(14%)	0(0%)	0(0%)
		观察组	52	64(41~79)	乐伐替尼 24 mg·d ⁻¹ 口服	鼻出血	4(8%)	0(0%)	1(2%)(颅内出血)
Motzer ^[18]	mRCC	对照组	51	61(44~79)	乐伐替尼 18 mg·d ⁻¹ 口服+依维莫司 5 mg·d ⁻¹ 口服	鼻出血	9(18%)	0(0%)	1(2%)(脑出血)
		观察组	51	61(44~79)	乐伐替尼 18 mg·d ⁻¹ 口服+依维莫司 5 mg·d ⁻¹ 口服	咯血	0(0%)	0(0%)	0(0%)

2.3 Meta 分析结果

9 项 RCT 均报道了出血结局事件, 异质性均无统计学意义 ($P=0.18$, $I^2=34%$; $P=0.69$, $I^2=0%$), 采用固定效应模型进行分析。VEGFR 抑制剂对比干扰素或安慰剂的 6 项研究中, 观察组患者出血发生率显著高于对照组 [13.8% (258/1 769) vs. 3.4% (52/1 545), $RR=5.19$, 95% CI (3.79, 7.12), $P<0.000 01$], 差异有统计学意义 (图 2)。VEGFR 抑制剂对比 mTOR 抑制剂的 3 项研究中, 观察组患者的出血发生率显著低于对照组 [4.6% (29/635) vs. 17.0% (106/622), RR

$=0.23$, 95% CI (0.15, 0.36), $P<0.000 01$], 差异有统计学意义 (图 3)。

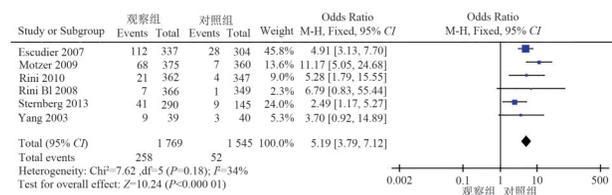


图 2 VEGFR 抑制剂与干扰素或安慰剂的出血风险比较
Fig. 2 Comparison of bleeding risk between VEGFR inhibitors and interferon or placebo

Study or Subgroup	观察组		对照组		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
Choueiri 2015	12	331	46	322	44.1%	0.23	[0.12, 0.43]		
Hutson 2014	13	252	51	249	47.7%	0.21	[0.11, 0.40]		
Motzer 2015	4	52	9	51	8.2%	0.39	[0.11, 1.36]		
Total (95% CI)		635		622	100.0%	0.23	[0.15, 0.36]		
Total events	29		106						
Heterogeneity: Chi ² =0.75, df=2 (P=0.69); I ² =0%									
Test for overall effect: Z=6.69 (P<0.000 01)									

图3 VEGFR 抑制剂与 mTOR 抑制剂的出血风险比较

Fig. 3 Comparison of bleeding risk between VEGFR inhibitors and mTOR inhibitors

2.4 发表偏倚检验及敏感性风险

以 *RR* 为横坐标, 以 *RR* 标准误 (standard error, SE) 的 log 值为纵坐标, 绘制 9 项 RCT 的发表偏倚漏斗图, 结果显示漏斗图对称性较高, 文献分布范围较窄, 且逐渐向以合并效应量为中心的位置集中, 左右对称排列, 提示各项研究偏倚较小。采用逐一剔除各项研究的方法进行敏感性分析, Meta 分析结果未发生改变, 提示该结果稳定可靠 (图 4-图 5)。

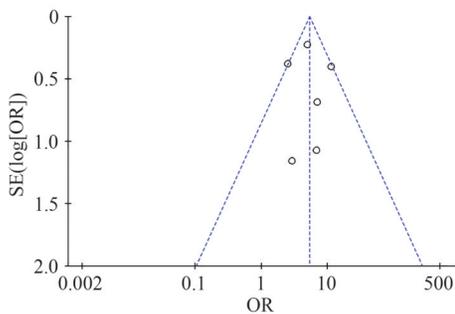


图4 VEGFR 抑制剂对比安慰剂或 IFN 的发表偏倚漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of publication bias for VEGFR inhibitors compared to placebo or IFN

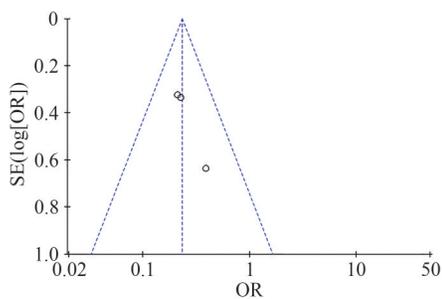


图5 VEGFR 抑制剂对比 mTOR 抑制剂的发表偏倚漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of publication bias for VEGFR inhibitors compared to mTOR inhibitors

3 讨论

近年来, 已批准用于 mRCC 临床治疗的靶向药物包括舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、贝伐珠单抗及 mTOR 抑制剂替西罗莫司和依维莫司等^[19]。肾癌

患者的出血事件受到临床广泛关注, 轻微出血事件在 mRCC 靶向治疗患者中相对普遍。在使用贝伐珠单抗、舒尼替尼、替西罗莫司和依维莫司治疗的 mRCC 患者中, 最常见的是鼻出血, 通常无需治疗即可恢复, 故因出血事件死亡的案例相对罕见。索拉非尼和舒尼替尼属于 VEGFR-TKIs, 主要通过抑制 VEGF 或 VEGFR 起到抗肿瘤新生血管生成的作用。有临床试验^[20-22]报道了索拉非尼和舒尼替尼治疗 mRCC 患者发生严重出血的案例, 并指出该事件可能于靶向治疗期间的任何时间发生。VEGFR 抑制剂在 mRCC 中出血风险的 Meta 分析显示, 所有级别出血事件的发生率为 16.7% [95% CI (12.7%, 21.5%)], 严重出血事件的发生率为 2.4% [95% CI (1.6%, 3.9%)]; 舒尼替尼和索拉非尼相关全部出血事件的相对风险为 2% [95% CI (1.14%, 3.19%), P=0.015], 提示 mRCC 患者的出血事件可能与 VEGF 密切相关^[23]。VEGF 对于维持内皮细胞微血管的结构和完整性至关重要, VEGF 信号转导被阻断时, 可能会损害内皮细胞响应创伤的修复和更新能力, 从而增加出血风险^[24]。

依维莫司和替西罗莫司是 mTOR 抑制剂, 用于 VEGF 靶向治疗无效的 mRCC 的二线治疗^[25-26], 可通过抑制细胞生长、增殖和抗血管生成发挥抗肿瘤的作用^[27]。mTOR 抑制剂最常见的不良反应是口腔炎, 少见危及生命的出血事件, 故关于其诊断和治疗的最佳策略尚未达成共识。

Pouessel 等^[28]报道了采用舒尼替尼或索拉非尼治疗的肾细胞癌患者因颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 而死亡的案例, 其中有 2 例患者使用舒尼替尼 (1 例患有高血压), 3 例患者使用索拉非尼 (2 例患有高血压), 进一步证明了使用 VEGFR 抑制剂之前稳定患者血压的重要性, 以及使用 VEGFR 抑制剂期间进行动脉压监测的重要性。Hall 等^[29-30]使用舒尼替尼与安慰剂治疗 mRCC 患者的研究结果显示, 舒尼替尼组 (n=207) 14 例患者 (7%) 发生了 1~2 级鼻出血, 而安慰剂组 (n=105) 未发生鼻出血。Youjin 等^[23]的 Meta 分析结果显示, 在 mRCC 患者发生的所有严重出血事件中, 最常见的是咯血 (48.6%) 和鼻出血 (20.7%)。通过以上研究可发现, 出血是 VEGFR 抑制剂相对常见的不良反应, 因此, 临床医生在使用此类药物时要密切关注出血事件的发生。

本研究结果显示, 与安慰剂或干扰素相比, VEGFR 抑制剂在 mRCC 患者使用过程中确实存在一定

的出血风险;与 mTOR 抑制剂相比, VEGFR 抑制剂的出血风险明显降低,提醒临床医生使用 VEGFR 抑制剂和 mTOR 抑制剂时需注意其出血风险,谨慎使用这两类药物。本研究共纳入 9 项 RCT,总体来看,贝伐珠单抗注射液的出血事件的发生率可能高于其他口服类 VEGFR 抑制剂,基于表 1 的信息对其 ≥ 3 级出血事件进行分析,结果显示其严重出血风险明显高于对照组。基于表 2 对 ≥ 3 级不良反应的发生率进行分析,结果显示对照组与观察组在严重出血事件上无显著差异。

本研究也存在一些不足之处及局限性:(1) 纳入的研究数量较少,仅纳入 9 项 RCT,且其中有些研究样本量较小;(2) 2 项研究为开放性研究,可能造成结果偏倚;(3) 虽然纳入的研究均为 RCT,但可能由于其随访事件限制等原因,与真实世界中出血事件的发生情况不完全一致,仍需要开展更多、更高质量的临床研究来证实 VEGFR 抑制剂治疗 mRCC 的出血风险,为 mRCC 患者使用 VEGFR 抑制剂的安全性提供依据,提高患者生活质量。本研究纳入的患者数量虽相对较少,但也在一定程度上说明了 VEGFR 抑制剂和 mTOR 抑制剂存在出血风险,提示临床医生应高度重视出血事件的发生。

参考文献

- [1] BARATA P C, RINI B I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 507-524. DOI: 10.3322/caac.21411.
- [2] CHOUERI T K, MOTZER R J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(4): 354-366. DOI: 10.1056/NEJMra1601333.
- [3] RAMBHIA A, PATEL R D, OKHAWERE K E, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a brief history, current trends, and future directions [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(10): 664-677. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.06.013.
- [4] ALBIGES L, FLÉCHON A, CHEVREAU C, et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the CABOREAL Early Access Program [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 142: 102-111. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.030.
- [5] GRAHAM J, SHAH A Y, WELLS J C, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy after immuno-oncology checkpoint inhibitors [J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(1): 102-111. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.001.
- [6] POSADAS E M, LIMVORASAK S, FIGLIN R A. Targeted therapies for renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 496-511. DOI: 10.1038/nrneph.2017.82.
- [7] TAKYAR S, DIAZ J, SEHGAL M, et al. First-line therapy for treatment-naïve patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(5): 383-397. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000335.
- [8] DUPUIS H G A, CHEBBI A, SURLEMONT L, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor therapies in older patients for first line treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(6): 2418-2426. DOI: 10.21037/tau-20-1481.
- [9] TAO W W, JIANG H, TAO X M, et al. Effects of acupuncture, Tuina, Tai Chi, Qigong, and traditional Chinese medicine five-element music therapy on symptom management and quality of life for cancer patients: a meta-analysis [J]. *J Pain Symptom Manag*, 2016, 51(4): 728-747. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.027.
- [10] YANG J C, HAWORTH L, SHERRY R M, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 427-434. DOI: 10.1056/NEJMoa021491.
- [11] ESCUDIER B, PLUZANSKA A, KORALEWSKI P, et al. Bevacizumab plus interferon Alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2103-2111. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
- [12] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3584-3590. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
- [13] RINI B I, HALABI S, ROSENBERG J E, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon Alfa versus interferon Alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2137-2143. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
- [14] STERNBERG C N, HAWKINS R E, WAGSTAFF J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1287-1296. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010.
- [15] RINI B I, HALABI S, ROSENBERG J E, et al. Bevacizumab plus interferon Alfa compared with interferon Alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5422-5428. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
- [16] HUTSON T E, ESCUDIER B, ESTEBAN E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 760-767. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3961.
- [17] CHOUERI T K, ESCUDIER B, POWLES T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1814-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
- [18] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- [19] CHEN W J, PAN X W, CUI X G. RCC immune microenvironment subsequent to targeted therapy: a friend or a foe? [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 573690. DOI: 10.3389/fonc.2020.

- 573690.
- [20] RINI B I. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3225–3234. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9836.
- [21] GORE M E, SZCZYLIK C, PORTA C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 757–763. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7.
- [22] 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. DOI: 10.1056/nejmoa066838.
- [23] JE Y, SCHUTZ F A, CHOUEIRI T K. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10): 967–974. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70222-0.
- [24] KAMBA T, MCDONALD D M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1788–1795. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603813.
- [25] MOTZER R J, JONASCH E, MICHAELSON M D, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 2.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(11): 1278–1285. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054.
- [26] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v58–v68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
- [27] GRANATA S, DALLA GASSA A, CARRARO A, et al. Sunitinib and everolimus pathway: reviewing candidate genes influencing their intracellular effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 735. DOI: 10.3390/ijms17050735.
- [28] POUESSEL D, CULINE S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(2): 376–381. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.08.053.
- [29] HALL P S, KANCHERLA K, SASTRY P S R K, et al. Severe epistaxis with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Oncol*, 2008, 20(4): 318–319. DOI: 10.1016/j.clon.2008.02.001.
- [30] DEMETRI G D, VAN OOSTEROM A T, GARRETT C R, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329–1338. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4.

校稿:李征 于静

本文引用格式: 刘云霞, 狄国杰, 袁珊, 等. VEGFR 抑制剂治疗转移性肾细胞癌致出血风险的 Meta 分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 332–338. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.11.

Cite this article as: LIU Yunxia, DI Guojie, YUAN Shan, et al. The bleeding risk of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGFR inhibitors: a meta-analysis[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 332–338. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.11.