

· 指南与共识 ·

# 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物不良反应管理专家共识（2018年版）

中国临床肿瘤学会（CSCO）甲状腺癌专家委员会

【关键词】 碘难治性分化型甲状腺癌；靶向治疗；不良反应；共识

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.012

中图分类号: R736.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2018)07-0545-09



碘难治性分化型甲状腺癌（radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAI-R-DTC）广义上包括：聚碘能力丧失或促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）受体表达降低的分化型甲状腺癌、未分化甲状腺癌及甲状腺髓样癌。由于RAI-R-DTC对放射性<sup>131</sup>I、TSH抑制剂治疗及放化疗均不敏感，成为临床诊治的难点和研究热点，是甲状腺癌患者最主要的致死原因。

靶向治疗是RAI-R-DTC的一种新型治疗方式，目前美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已经批准索拉非尼、乐伐替尼、凡德他尼和卡博替尼等4种酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）用于晚期甲状腺癌的治疗。其中，仅有索拉非尼获得了中国食品药品监督管理局（China Food and Drug Administration, CFDA）的批准。具有我国自主知识产权的靶向药物甲磺酸阿帕替尼，在进展性RAI-R-DTC患者中进行了Ⅱ期临床研究，显示出较高的疾病控制率和可控的安全性，具有一定的应用前景<sup>[1]</sup>。

靶向治疗相关不良反应非常普遍，可能导致药物减量甚至停药，极个别病例甚至发生药物毒性相关性死亡。中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）甲状腺癌专家委员会基于目前该领域最新的国内外研究成

果，结合中国甲状腺癌的治疗现状，反复讨论修订后形成本共识，以期提高医师对甲状腺癌靶向药物治疗相关不良反应的认知和管理，提高患者依从性，最终提高靶向治疗疗效及安全性。为便于查询，本共识将靶向治疗药物相关不良反应分为常见不良反应、少见但严重不良反应和其他不良反应3大类。分级均采用美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03, NCI-CTCAE 4.03）。

## 1 常见的不良反应

### 1.1 皮肤毒性

皮肤毒性是最常见的不良反应，主要表现为皮疹和（或）手掌足跖红肿并感觉异常，后者也被称为手足皮肤反应（hand-foot skin reaction, HFSR）。皮疹原因可能是表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）信号转导通路受到抑制；而HFSR的发生机制尚不清楚，可能与多个靶标如血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）和血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）等的阻断影响了真皮的血管损害及其修复过程有关，从而导致过量的药物残留在皮肤组织中产生毒性<sup>[2-3]</sup>（表1）。

表 1 皮疹及HFSR分级及防治建议

严重程度分级 <sup>a</sup>	皮疹	HFSR	防治建议 <sup>b,c,d</sup>
I级 (G1级)	丘疹和脓包小于10%体表面积, 或不伴有瘙痒或压痛	无痛性轻微皮肤改变或皮肤炎症反应 (如红斑、水肿及角化过度)	症状初现时局部用药治疗 <sup>e</sup> ; 继续用药, 无需剂量调整
II级 (G2级)	丘疹和(或)脓疱占10%~30%的体表面积, 伴或不伴有瘙痒或压痛, 有心理障碍; 影响日常生活工具性活动	痛性皮肤改变 (如剥落、水疱、出血、肿胀及角化过度), 伴疼痛; 影响日常生活活动	局部用药 <sup>e</sup> ; 口服B族维生素和塞来昔布, 可联合抗感染药物 <sup>f</sup> ; 继续服药, 可适当调整剂量
III级 (G3级)	丘疹和(或)脓疱大于30%体表面积, 伴或不伴有瘙痒或压痛, 个人自理能力受限, 需要口服抗生素治疗局部的重复感染	重度皮肤改变 (剥落、水疱、出血、水肿及角化过度), 伴疼痛; 个人自理能力受限	镇痛处理 <sup>g</sup> 和局部用药 <sup>e</sup> ; 可使用抗感染药物 <sup>f</sup> 、皮质类固醇和(或)抗组胺药物; 暂停用药; 症状缓解后降到G1~G2级可降低剂量服用; 如持续存在或加重, 应终止服用
IV级 (G4级)	丘疹和(或)脓疱覆盖在全部体表, 伴或不伴有瘙痒或压痛, 需要静脉给予抗生素治疗广泛的重复感染; 危及生命	—	建议多学科会诊或请专科医师会诊, 积极处理, 严密监测生命体征; 立即和永久停药
V级 (G5级)	死亡	—	—

a: 各类药物不良反应发生率数据如下, 使用凡德他尼100和300 mg/d, G1~G2级皮疹发生率分别为26%和63%<sup>[4-5]</sup>, 提示皮疹可能为剂量依赖性。索拉非尼相关所有级别HFSR发生率为76.3%, G3级皮疹发生率最高为4.8%<sup>[6]</sup>。Ahmed等<sup>[7]</sup>认为, 与DTC相比, 甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 患者更易发生HFSR, 可能与MTC患者平均年龄较小及生活方式更加积极有关。在MTC患者中, 索拉非尼治疗相关的G1~G2级HFSR发生率高达80%, 因G3级皮肤毒性尤其是HFSR导致停药或减少药物剂量的发生率约为5%。阿帕替尼II/III期临床研究中, HFSR的发生率为27.35%, 其中G3级HFSR的发生率为7.62%, 未见G4级HFSR, 发生情况与同类药物相似<sup>[8-9]</sup>。阿帕替尼引起的HFSR多在服药后2~3周发生, 对症支持治疗常可缓解。b: 目前尚无靶向药物相关皮肤毒性的诊治指南, 对皮疹和HFSR管理的建议主要来自临床实践经验而非随机对照临床研究。皮肤毒性处理原则为预防大于治疗。c: 皮疹的预防措施为预防性使用保湿霜及局部涂抹低效力的类固醇类药物 (如1%的氢化可的松); 防晒霜 (SPF≥30); TKIs治疗的前6周预防性使用多西环素或米诺环素100 mg (每天2次) 等。d: HFSR的预防措施为治疗前去除手足等部位的过度角化区域; 避免可能产生摩擦的衣物及鞋子; 局部应用角质层尿素 (5%~10%) 乳膏; 早晚使用高浓度润肤霜 (如凡士林油) 等。e: 如果皮肤角化过度, 积雪苷软膏和尿素软膏是有效的治疗药物。轻者可以采用两药联合夜间湿敷包裹, 重者可以采用夜间湿敷包裹、白天涂抹的方式。f: 一旦发生皮肤溃疡, 一方面要做好溃疡表面的清洁, 另一方面可以局部使用康复新液、莫匹罗星软膏及重组人类成纤维细胞生长因子等, 保护创面、促进溃疡愈合。g: 对于皮肤疼痛, 复方利多卡因乳膏夜间包敷, 可有效缓解疼痛。其他可根据具体情况选择针对性止痛药物, 如治疗神经病理性疼痛的普瑞巴林。

索拉非尼、乐伐替尼及卡博替尼治疗甲状腺癌的另一常见皮肤毒性是脱发, 所有等级脱发的发生率>10%<sup>[6,10-11]</sup>; 索拉非尼还可能引起显著的光敏性皮炎, 并有引起第二原发恶性肿瘤或肿瘤前病变的文献报道。防治光敏性皮炎的措施包括: 每天2次局部涂抹类固醇类药物; 口服抗组胺类药物, 当红斑面积超过体表面积的30%或合并起疱时, 联合口服类固醇类药物; 规律使用含氧化锌和二氧化钛的防晒霜等<sup>[12]</sup>。

总之, 靶向药物治疗相关皮肤毒性反应的管理主要在于密切监测、及时调整药物剂量, 总体安全可控。通常情况下, 发生G0~G2级不良反应时, 建议目前剂量继续用药并监测症状的严重程度。当发生G3级不良反应时则需要停止治疗, 直到毒性降低至G0~G1级, 随后调整药物剂量后继续治疗。在某些皮肤不良反应的个例中, 可以使用局部或全身抗生素、抗真菌和(或)抗病毒药物。通常, 出现炎症反应体征或症状 (如瘙痒、红斑及水肿) 时, 推荐优先使用局部或全身皮质类固醇和(或)抗组胺制剂<sup>[12]</sup>。

## 1.2 高血压

高血压是使用抗血管生成药物, 特别是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) /VEGFR抑制剂后常见的不良反应<sup>[13-15]</sup>。靶向药物引起高血压的具体机制尚不明确。内皮细胞/血小板分泌NO/PGI2下降、血管密度异常 (小血管及毛细血管)、血管僵硬及内皮素功能紊乱等因素都可能导致高血压<sup>[16-18]</sup>。此外, 晚期肿瘤患者心理、精神压力大, 导致交感神经功能亢进、血浆儿茶酚胺浓度升高及小动脉收缩等, 也是发生高血压的不良因素 (表2)。

## 1.3 胃肠道毒性

索拉非尼及阿帕替尼治疗甲状腺癌均有一定的胃肠道毒性, 影响患者治疗依从性并降低患者的生活质量。

### 1.3.1 腹泻

腹泻是最常见的胃肠道不良反应, 通常发生在治疗开始的几个月内, 治疗过程中逐渐减少, 并有反复发生的特点<sup>[26]</sup> (表3)。

表2 高血压分级及防治建议

严重程度分级 <sup>a</sup>	临床特征	防治建议 <sup>b</sup>
I级(G1级)	高血压前期(收缩压120~139 mmHg或舒张压80~89 mmHg)	严密监测血压;限盐,戒烟酒;伴有症状时应用降压药 <sup>c</sup> 治疗;继续服用,无需调整剂量
II级(G2级)	第1阶段高血压(收缩压140~159 mmHg或舒张压90~99 mmHg);需要医学干预;反复或持久的( $\geq 24$ h)、有症状的收缩压较前升高超过20 mmHg或之前在正常范围现在高于140/90 mmHg	严密监测血压;应用降压药 <sup>c</sup> 治疗,且不得随意停药;继续服用,一般无需调整剂量
III级(G3级)	第2阶段高血压(收缩压 $\geq 160$ mmHg或舒张压 $\geq 100$ mmHg),需医学干预,不止一种药物治疗	暂停服用 <sup>d</sup> ;单药控制不良的高血压,应考虑联合用药 <sup>e</sup> ;请心血管专科医师会诊指导治疗;严密监测血压,如血压控制良好,可降低剂量后继续服用 <sup>d</sup>
IV级(G4级)	危及生命(恶性高血压或持久性神经损伤,高血压危象),需急性干预	立即和永久停药 <sup>d</sup> ;请心血管专科医师会诊,积极处理高血压,且严密监测血压和其他生命体征
V级(G5级)	死亡	—

a: 索拉非尼高血压的发生率为41%。其中, G3~G4级发生率为10%<sup>[6]</sup>。阿帕替尼 II/III期临床研究中高血压发生率为36.32%, 其中G3级高血压发生率为5.38%, 未见G4级高血压。其他药物如乐伐替尼、卡博替尼和凡德他尼高血压的发生率分别为68%、33%和32%<sup>[4,10-11]</sup>。  
b: 美国国立癌症研究所心血管毒性小组的防治推荐<sup>[19]</sup>, 计划使用VEGF/VEGFR抑制剂治疗的患者, 均应明确患者的基线血压, 以及吸烟、肥胖、高龄等高血压高危因素。原有原发性高血压患者预先用药使血压控制在 $< 140/90$  mmHg; 但血压正常的患者不推荐预防性降压治疗。在治疗中密切监测血压使其稳定在 $< 140/90$  mmHg。血压监测应当从用药前就开始, 贯穿于整个治疗过程, 尤其是治疗初期的2周内应每天监测血压<sup>[20]</sup>。当血压 $> 140/90$  mmHg或出现相关症状, 如明显头痛、头晕及视觉障碍等, 应立即联系经治医师, 获得指导<sup>[21-22]</sup>。  
c: 降压药物的选择遵循《中国高血压防治指南(2010年修订版)》<sup>[23]</sup>, 并参考患者的心血管事件风险而定。血压达到G1级且伴有症状, 或G2级及以上时, 必须使用降压药物控制。一线治疗药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)和二氢吡啶类钙通道阻断剂(氨氯地平、非洛地平)<sup>[6]</sup>。索拉非尼及阿帕替尼主要由肝脏CYP3A4酶进行代谢, 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如维拉帕米和地尔硫卓)能够抑制CYP3A4系统, 因此不建议采用<sup>[13]</sup>。对于同时伴有心力衰竭、左心室功能减退或有相关风险的患者, 推荐使用ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂。d: 如果发生G3~G4级血压升高, 应在心血管专科医师的指导下, 积极进行降压治疗, 严密观察和(或)调整靶向药物的剂量; 如果高血压仍持续控制不良, 建议停药。对于高血压危象的患者, 必须立即和永久停药<sup>[24-25]</sup>。血压控制不满意者应至心血管病专家处就诊, 最大限度控制血压, 减少靶向药物治疗的中断

表3 腹泻分级及防治建议

严重程度分级 <sup>a</sup>	临床特征	防治建议
I级(G1级)	与基线相比, 大便次数每天增加 $< 4$ 次; 造瘘口排出物轻度增加	严密监测; 调整饮食结构 <sup>b</sup> ; 根据情况给予止泻 <sup>c</sup> 、补液 <sup>d</sup> 等对症处理; 继续服用, 无需剂量调整
II级(G2级)	与基线相比, 大便次数每天增加4~6次; 静脉补液 $< 24$ h, 造瘘口排出物中度增加	严密监测; 完善化验检查 <sup>e</sup> ; 给予止泻 <sup>c</sup> 、补液 <sup>d</sup> 等对症处理; 继续服用, 一般无需剂量调整
III级(G3级) <sup>f</sup>	与基线相比, 大便次数每天增加 $\geq 7$ 次; 大便失禁; 需住院治疗; 造瘘口排出物重度增加; 影响个人日常生活活动	暂停服用; 积极给予对症处理; 请专科医师会诊和治疗; 严密监测, 如控制良好, 可降低剂量后继续服用
IV级(G4级)	危及生命; 需要紧急治疗	立即和永久停药; 请专科医师会诊, 积极处理, 且严密监测生命体征
V级(G5级)	死亡	—

a: 所有等级腹泻的发生率超过70%, 1/10的患者发生G3级的不良反应。阿帕替尼用药后腹泻发生率为10.31%, 其中1.35%为G3~G4级腹泻。b: 调整饮食结构, 流质易消化饮食, 如稀饭、烂面条等, 包括鸡蛋羹。不宜进食牛奶、普通食物。c: 止泻药物包括洛哌丁胺(合并肠道感染时禁用)、蒙脱石散(本药物为粉状, 冲水服用, 注意不要太稀, 且用药前后30 min不要大量饮水)。d: 补液, 防止脱水, 可以口服补液或(和)静脉补液, 注意监测电解质变化并防治电解质紊乱。e: 化验检查包括监测血常规、大便常规+潜血及大便菌群分析等。根据检验结果必要时给予升白治疗、肠道活性菌调解肠道菌群及应用抗生素等。f: 经过上述治疗通常可以有效缓解腹泻。发生G3级腹泻需暂停靶向药物治疗, 并在之后的治疗中减少药物剂量

### 1.3.2 黏膜炎

大部分TKIs治疗的患者都会出现黏膜炎, 表现为口腔溃疡、口腔疼痛、咽痛等, 目前尚无有效预防措施, 治疗期间用小苏打溶液漱口可能有一定作用。黏膜炎的主要处理方法是疼痛控制和营养支持<sup>[16]</sup>。对黏膜炎相关疼痛患者的建议包

括: 避免刺激性食物和良好的口腔护理, 定期清除牙垢以减少口腔细菌, 使用软毛牙刷等。可使用局部镇痛剂(如2%的利多卡因、苯海拉明、碱式水杨酸铋或氢氧化铝/氢氧化镁等组成的漱口水等, 该联合疗法通常被称为“魔法”漱口水)<sup>[27]</sup>。此外, 应定期进行营养评估, 避免患



者因黏膜炎导致摄食减少, 从而发生严重的体质量减轻。某些血清学化验如白蛋白、胆固醇、胆碱酯酶、铁代谢、电解质、镁及磷等, 可作为营

养参数帮助临床医师合理评估患者的营养状况。必要时调整TKIs药物剂量或中止治疗 (表4)。

表4 口腔黏膜炎分级及防治建议

严重程度分级	临床特征	防治建议
I级 (G1级)	无症状或轻症; 无需治疗	严密监测; 继续服用, 无需剂量调整
II级 (G2级)	中度疼痛; 不影响经口进食; 需调整饮食	严密监测; 调整饮食; 对症处理; 继续服用, 一般无需剂量调整
III级 (G3级)	重度疼痛; 影响经口进食	暂停服用; 积极给予对症处理; 请专科医师会诊和治疗; 严密监测, 如控制良好, 可降低剂量后继续服用
IV级 (G4级)	危及生命; 需要紧急治疗	立即和永久停药; 请专科医师会诊, 积极处理, 且严密监测生命体征
V级 (G5级)	死亡	—

### 1.3.3 恶心、呕吐

TKIs药物治疗中, 20%~50%的患者发生恶心症状, 25%的患者发生呕吐症状。目前没有标准的预防措施<sup>[28-30]</sup>。为避免进一步导致脱水和肾损害等并发症, 应密切监测, 及时干预。三餐前应用多巴胺受体拮抗剂 (如甲氧氯普胺) 对轻症

患者有效; 其他止吐药物包括5-HT<sub>3</sub>拮抗剂 (如昂丹司琼、格拉司琼等), 但应警惕该类药物治疗可能导致的毒性 (QTc延长)。进一步的措施包括暂停靶向治疗药物直至毒性降低至G0~G1级, 减量后继续治疗 (表5)。

表5 恶心、呕吐分级及防治建议

严重程度分级	恶心	呕吐	防治建议
I级 (G1级)	食欲降低, 不伴进食习惯改变	24 h内发作1~2次 (间隔5 min)	严密监测; 继续服用, 无需剂量调整
II级 (G2级)	经口摄食减少, 不伴明显的体质量下降、脱水或营养不良	24 h内发作3~5次 (间隔5 min)	严密监测; 继续服用, 一般无需调整剂量; 对症止吐药物治疗
III级 (G3级)	经口摄入能量和水分不足; 需要鼻饲、全肠外营养或住院	24 h内发作≥6次 (间隔5 min)	暂停服用; 积极对症处理, 请专科医师会诊和治疗; 症状缓解后可降低剂量服用; 如持续存在和加重, 应终止服用
IV级 (G4级)	—	危及生命; 需要紧急治疗	立即和永久停药; 请专科医师会诊, 积极处理, 且严密监测生命体征
V级 (G5级)	—	死亡	—

### 1.4 疲乏

疲乏是TKIs治疗的常见不良反应, 在用卡博替尼时发生率较高, 而凡德替尼最低, 平均发生率为56% (24%~88%)<sup>[4, 11]</sup>。索拉非尼II期和III期临床研究中G3级疲乏的发生率分别为8.8%和5.8%<sup>[6]</sup>。阿帕替尼II/III期临床研究中, 疲乏的发生率为17.94%, ≥G3级疲乏的发生率为2.69%。尽管疲乏是一种很常见的不良反应, 但通常不会影响治疗, 目前也缺乏有效的方法可以缓解<sup>[26, 31-33]</sup> (表6)。

### 1.5 蛋白尿

蛋白尿是TKIs治疗最常见的肾脏不良反应。

已有研究表明, VEGF/VEGFR信号转导通路与肾小球内皮细胞的正常结构和功能, 特别是与血管通透性的调节密切相关<sup>[33]</sup>。在乐伐替尼治疗的DTC患者中, 多达1/3的患者出现蛋白尿, 其中严重的患者达10%, 且1%患者由于蛋白尿而停药<sup>[10, 33]</sup>。乐伐替尼治疗的MTC患者中, 59%发生蛋白尿, 主要为低等级的不良反应<sup>[34]</sup>。索拉非尼引起蛋白尿的发生率相对较低 (<10%), 但有索拉非尼治疗导致血栓性微血管病和急性间质性肾炎的文献报道<sup>[35]</sup>。阿帕替尼II/III期临床研究中蛋白尿的发生率为44.36%, 其中3级

蛋白尿为1.79%。蛋白尿一般在阿帕替尼服药后3周左右发生，通常无症状且为可逆性，可以通过减量或暂停用药而缓解，无严重的肾脏损伤发生，一般无需特殊处理。对于具有潜在的肾脏疾病、肾切除、既往有原发性高血压、肾脏疾病及糖尿病病史的患者，要慎用阿帕替尼，并严密随访观察。对于抗血管生成药物诱发的蛋白尿，目前尚无明确的治疗方法。ACEI及ARB类药物可以通过降低肾小管内压力进而减轻蛋白尿，并

降低可能的心脏不良事件发生率，可以酌情使用。但是，最有效的方法是及时减量或停用靶向药物<sup>[36]</sup>。因此，靶向药物治疗开始前及治疗过程中应定期监测尿液分析中是否有蛋白尿。尿蛋白 $\geq 2+$ ，应进一步行24 h尿蛋白定量；尿蛋白定量 $\geq 2$  g/24 h则建议暂停药物，待蛋白尿恢复至 $< 2$  g/24 h后，将药物减量后继续治疗。值得注意的是，一旦发生肾病综合征，靶向药物治疗应永久终止（表7）。

表6 疲乏分级及防治建议

严重程度分级	临床特征	防治建议
I级（G1级）	疲劳，休息后缓解	严密监测；继续服用，无需剂量调整
II级（G2级）	疲劳，休息后不能缓解	严密监测；继续服用，一般无需剂量调整
III级（G3级）	疲劳，休息后不能缓解；影响个人日常生活	暂停服用；积极给予对症处理；严密监测，如控制良好，可降低剂量后继续服用；如持续或加重，永久停药
IV级（G4级）	—	—
V级（G5级）	—	—

表7 蛋白尿分级和防治建议

严重程度分级	蛋白尿	防治建议
I级（G1级）	尿蛋白（1+），24 h尿蛋白定量 $< 1.0$ g	继续服用，无需剂量调整；注意观察
II级（G2级）	尿蛋白（2+），24 h尿蛋白定量 $1.0\sim 3.4$ g	继续服用，一般无需剂量调整；应考虑进行药物干预；监测24 h尿常规和24 h尿蛋白定量
III级（G3级）	24 h尿蛋白定量 $\geq 3.5$ g	暂停服用；请肾脏内科专科医师会诊；进行药物干预；蛋白尿恢复至 $\leq 2$ 级后，可降低剂量服用；如果2次减量后仍然发生3级蛋白尿，则应永久终止治疗
IV级（G4级）	—	—
V级（G5级）	—	—

### 1.6 TSH分泌抑制障碍/甲状腺功能受损

在TKIs治疗甲状腺癌的II/III期临床研究中，TSH水平增加是报道最多的内分泌毒性。TKIs治疗相关性腹泻引起左旋甲状腺素吸收不良继发TSH水平升高可能是原因之一。据文献报道，在甲状腺腺体完好的患者中，可能因为甲状腺毛细血管退缩、抗甲状腺过氧化物酶抗体产生、甲状腺过氧化物酶功能抑制及摄碘功能减退等继发TSH水平升高<sup>[35, 37]</sup>。索拉非尼治疗分化型甲状腺癌TSH水平升高的发生率高达33.3%<sup>[6, 10]</sup>。

在没有特殊禁忌证的情况下，对于DTC持续存在的患者，血清TSH水平必须维持低于

$0.1$  mU/L<sup>[38]</sup>，TSH抑制失败被认为是预后不良的因素。因此，在治疗开始前应明确基线水平，治疗过程中应定期监测，实时调整相关的辅助治疗措施。

## 2 少见但严重的不良反应

### 2.1 肝损伤

肝毒性通常表现为丙氨酸转氨酶和（或）天冬氨酸转氨酶升高，多为无症状的轻到中度升高，一般无需调整药物剂量。在索拉非尼和乐伐替尼的临床研究中，有发生急性肝损伤的少见病例报道，发生率分别为0.5%和0.4%<sup>[6, 10]</sup>。建议在TKIs治疗开始前进行肝功能基线检查：若基线

异常, 在治疗开始后的前2个月, 每2周化验1次肝功能; 若无基线异常, 每月监测1次肝功能。HBV感染等可能影响肝功能的其他合并症, 并非TKIs治疗禁忌<sup>[39]</sup>。当观察到G3~G4级肝毒性时

建议停止使用TKIs至肝功能恢复到G0~G1级或基线水平。TKIs药物减量或停药取决于肝毒性的严重性和持续性(表8)。

表8 肝损伤分级及防治建议

严重程度分级	转氨酶 (SGPT和SGOT) 升高	防治建议
I级 (G1级)	>正常值上限到3倍正常值上限	严密监测; 继续服用, 无需剂量调整
II级 (G2级)	>3~5倍正常值上限	严密监测; 继续服用, 一般无需调整剂量; 保肝药物治疗
III级 (G3级)	>5~20倍正常值上限	暂停服用; 请专科医师会诊和保肝治疗; 肝功能恢复到G0~G1级或基线水平后可降低剂量服用; 如持续存在和加重, 应终止服用
IV级 (G4级)	>20倍正常值上限	立即和永久停药; 请专科医师会诊, 积极处理, 且严密监测生命体征
V级 (G5级)	—	—

## 2.2 胃肠道穿孔和非胃肠瘘形成

胃肠道穿孔和非胃肠瘘形成是抗血管生成药物的罕见不良反应, 一旦出现即危及生命, 在临床研究中报道的死亡率高达80%~100%。严重腹痛伴发热是胃肠道穿孔的常见首发症状。肠道憩室可能是胃肠道穿孔的危险因素, 但目前尚无确切证据支持对肠道憩室进行系统筛查。非胃肠瘘形成的危险因素包括既往放疗史、手术、颈部及纵隔部位重要器官的浸润或侵犯等。甲状腺癌患者在TKIs治疗前通常接受过多次局部处理, 这会增加瘘的发生风险。因此, 临床医师应该考虑在某些情况下推迟局部治疗, 先进行TKIs治疗<sup>[40]</sup>。在更罕见的情况下, 也有因TKIs治疗敏感肿瘤迅速退缩导致瘘的形成, 这些风险是无法量化的。

## 2.3 出血

出血风险增加是VEGF/VEGFR通路抑制的直接后果。一般认为VEGF具有刺激血管内皮细胞增殖的作用, 可以促进内皮细胞存活和维持血管的完整性, 以保证凝血系统的正常调节作用; 而抑制VEGF/VEGFR转导通路, 可以降低血管内皮细胞的再生能力, 使基质下的促凝血磷脂暴露和引起血小板功能障碍, 从而导致出血或血栓形成<sup>[13]</sup>。据文献报道, 抗血管生成TKIs治疗复发性甲状腺癌导致患者咯血的危险因素包括气道侵袭、病理分化差、外照射史及甲状腺切除术后但未行颈部淋巴结清扫等<sup>[41]</sup>。出血并非TKIs治

疗的绝对禁忌证。在评估是否需要终止治疗时, 应当综合考虑出血部位、严重程度及TKIs治疗反应性等。

## 2.4 肾损伤

接受TKIs治疗的甲状腺癌患者发生肾功能损伤的原因, 目前认为是药物治疗相关性胃肠道毒性导致的脱水和(或)低血容量问题的并发症, 而非肾脏直接损害。一旦发生急性肾功能衰竭, 应立即停止治疗, 直至恢复至G0~G1级或基线水平。对于G4级的肾损伤, 建议永久停药。

## 2.5 肺栓塞和动静脉血栓形成

肺栓塞和动静脉血栓形成的发生频率相对较低, 但这两种不良反应可能导致致命性后果。对确诊的急性静脉血栓栓塞症(venous thrombus embolism, VTE)患者, 如果血流动力学稳定, 建议使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗3~6个月。临床研究证实, LMWH在减少VTE事件发生方面要优于维生素K拮抗剂, 但在死亡率或出血风险方面差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。如果临床医师评估治疗的临床获益多于并发症相关风险, TKIs则可以在LMWH治疗期间维持使用。

## 3 其他不良反应

### 3.1 骨髓毒性

与化疗相比, TKIs骨髓毒性发生率低。G1~G2级的血液学毒性一般无需调整TKIs剂量。G3~G4级嗜中性粒细胞减少和血小板减少, 以及



G4级贫血在发生的第1次或第2次即需调整TKIs治疗剂量。

### 3.2 低钙血症

与其他恶性肿瘤相比，DTC患者，尤其是伴有甲状旁腺功能减退的DTC患者，更易发生钙代谢异常<sup>[42]</sup>。接受索拉非尼治疗的患者中有1/5发生G1~G2级低钙血症，严重的G4级低钙血症发生率为3%~4%<sup>[6]</sup>。乐伐替尼引起的低钙血症的发生率较低，为6.9%<sup>[10]</sup>。严重低钙血症应纠正，以防止QT间期延长或尖端扭转性室性心动过速等心脏并发症的发生。

### 3.3 关节痛和肌痛

甲状腺癌治疗使用的大多数TKIs都可导致关节痛。在索拉非尼Ⅱ期临床研究中，G3级及以上的关节痛发生率最高，达8.8%<sup>[3]</sup>。乐伐替尼引起的所有等级关节痛的发生率为18.0%<sup>[10]</sup>。各药物引起的肌痛的发生率类似。索拉非尼治疗引起的相关肌痉挛的发生率为8.8%，卡博替尼为12.1%，舒尼替尼为43.0%<sup>[10-11, 43]</sup>。在诊断药物相关性关节痛和肌痛前，必须除外骨关节炎、原发性肌肉疾病、纤维肌痛和风湿性疾病等。肌痛也可能是由电解质紊乱，特别是低镁血症、低钾血症和低钙血症等所诱发。严重的关节痛和肌痛可以通过药物减量或中断治疗来控制。如果上述不良反应持续存在，可以考虑使用低剂量的皮质类固醇。

## 4 结 语

在对RAIR-DTC进行靶向治疗之前，首先应当对患者进行基线危险因素的评估与干预：①全面评估患者是否存在某些可能导致靶向治疗不良反应发生风险升高的危险因素，权衡治疗利弊，确立个体化的治疗方案；②控制患者的合并症，如高血压等。其次，应该让患者及患者家属知晓潜在不良反应，告知患者需要及时就诊的临床表现，同时进行心理辅导，减轻患者的心理负担。

治疗过程中应密切监测，一旦出现不良反应即按照NCI-CTCAE标准进行评估及分级，并提供快速且有效的支持措施，将不良反应的风险及严重程度降至最低。对于复杂的不良反应，建议

多学科会诊。如果不良反应程度较轻，重要器官功能良好，应尽可能维持靶向药物的应用，以获得靶向药物的最大暴露，从而获得最大疗效，最终实现患者生存获益；如果出现G3~G4级不良反应，或重要器官受损，应及时停药或减量，待不良反应消失或减弱后再从低剂量开始或重新开始用药，以保证治疗安全。

### [参 考 文 献]

- [1] LIN Y, WANG C, GAO W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radiiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42252-42261.
- [2] MCLELLAN B, CIARDIELLO F, LACOUTURE M E, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: Practical advice on diagnosis, prevention, and management [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2017-2026.
- [3] ERBER R, THURNHER A, KATSEN A D, et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms [J]. *FASEB J*, 2004, 18(2): 338-340.
- [4] WELLS S A, ROBINSON B G, GAGEL R F, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2): 134-141.
- [5] ROBINSON B G, PAZ-ARES L, KREBS A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrine Metab*, 2010, 95(6): 2664-2671.
- [6] BROSE M S, NUTTING C M, JARZAB B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9940): 319-328.
- [7] AHMED M, BARBACHANO Y, RIDDELL A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population [J]. *Eur J Endocrine*, 2011, 165(2): 315-322.
- [8] MCLELLAN B, KERR H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. *Dermatol Ther*, 2011, 24(4): 396-400.
- [9] 国虹, 刘卫东, 董桂兰, 等. 分子靶向药物索拉非尼不良反应的防治 [J]. *中国临床医师*, 2010, 38(5): 33-34.
- [10] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630.
- [11] ELISEI R, SCHLUMBERGER M J, MÜLLER S P, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3639-3646.
- [12] LACOUTURE M E, CICCOLINI K, KLOOS R T, et al. Overview and management of dermatologic events associated with targeted

- therapies for medullary thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2014, 24(9): 1329–1340.
- [ 13 ] MARIETTE H, JOEP H, STEFAN S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects [ J ] . *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2297–2309.
- [ 14 ] RINI B I. Biomarkers: Hypertension following anti-angiogenesis therapy [ J ] . *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010, 8(6): 415–416.
- [ 15 ] KOSTAS N, ELENI K, PARASKEVI B, et al. Bevacizumab-induced hypertension pathogenesis and management [ J ] . *Bio Drugs*, 2011, 25(3): 159–169.
- [ 16 ] ROODHART J M, LANGENBERG M H, WITTEVEEN E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway [ J ] . *Curr Clin Pharmacy*, 2008, 3(2): 132–143.
- [ 17 ] EREMINA V, JEFFERSON J A, KOWALEWSKA J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [ J ] . *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129–1136.
- [ 18 ] LANKHORST S, KAPPERS M H, VAN ESCH J H, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress [ J ] . *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 135–145.
- [ 19 ] MAITLAND M L, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596–604.
- [ 20 ] IVANYI P, WINKLER T, GANSER A, et al. Novel therapies in advanced renal cell carcinoma: management of adverse events from sorafenib and sunitinib [ J ] . *Dtsch Arztebl Int*, 2008, 105(13): 232–237.
- [ 21 ] LAROCHELLE P, KOLLMANNBERGER C, FELDMAN R, et al. Hypertension management in patients with renal cell cancer treated with anti-angiogenic agents [ J ] . *Curr Oncol*, 2012, 19(4): 202–208.
- [ 22 ] COHEN R B, OUDARD S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities [ J ] . *Invest New Drugs*, 2012, 30(5): 2066–2079.
- [ 23 ] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [ J ] . *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701–741.
- [ 24 ] 缪建华, 束永前. 肿瘤内科相关事件临床处理策略 [ M ] . 南京: 东南大学出版社, 2015: 368–398.
- [ 25 ] 贾守微, 刘 韬, 黄红兵. 分子靶向抗肿瘤药物的不良反应及其处理对策 [ J ] . *肿瘤药学*, 2014, 34(1): 2–9.
- [ 26 ] HADDAD R I, SCHLUMBERGER M, WIRTH L J, et al. Incidence and timing of common adverse events in lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes [ J ] . *Endocrine*, 2017, 56(1): 121–128.
- [ 27 ] LALLA R V, BOWEN J, BARASCH A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy [ J ] . *Cancer*, 2014, 120(10): 1453–1461.
- [ 28 ] COSTA A L, ABREU C, PACHECO T R, et al. Prevention of nausea and vomiting in patients undergoing oral anticancer therapies for solid tumors [ J ] . *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 309601.
- [ 29 ] MASCC Guidelines [ EB/OL ] . <http://www.mascc.org/guidelines>
- [ 30 ] ROILA F, MOLASSIOTIS A, HERRSTEDT J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients [ J ] . *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl5): 119–133.
- [ 31 ] National Coprehensive Cancer Network. Fatigue (Version 1.2017)
- [ 32 ] MENDOZA T R, WANG X S, CLEELAND C S, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory [ J ] . *Cancer*, 1999, 85(5): 1186–1196.
- [ 33 ] EREMINA V, BAELDE H J, QUAGGIN S E. Role of the VEGF-a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the lomerular filtration barrier [ J ] . *Nephron Physiol*, 2007, 106(2): 32–37.
- [ 34 ] SCHLUMBERGER M, JARZAB B, CABANILLAS M E, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 44–53.
- [ 35 ] CABANILLAS M E, HU M I, DURAND J B, et al. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer [ J ] . *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 985780.
- [ 36 ] KANDULA P, AGARWAL R. Proteinuria and hypertension with tyrosine kinase inhibitors [ J ] . *Kidney Int*, 2011, 80(12): 1271–1277.
- [ 37 ] AHMADIEH H, SALT I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment [ J ] . *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 725410.
- [ 38 ] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [ J ] . *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133.
- [ 39 ] YAZICI O, SENDUR M A, AKSOY S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies [ J ] . *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22): 6716–6724.
- [ 40 ] LICITRA L, LOCATI L D. Antiangiogenic TKIs and advanced RAI-resistant thyroid cancer: time for rethinking treatment strategies? [ J ] . *Thyroid*, 2014, 24(12): 1815.
- [ 41 ] LAMARTINA L, IPPOLITO S, DANIS M, et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: occurrence and risk factors of hemoptysis in refractory thyroid cancer [ J ] . *J Clin Endocrine Metab*, 2016, 101(7): 2733–2741.
- [ 42 ] PUZZIELLO A, ROSATO L, INNARO N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2 631 patients [ J ] . *Endocrine*, 2014, 47(2): 537–542.
- [ 43 ] BIKAS A, KUNDR A P, DESALE S, et al. Phase 2 clinical trial



of sunitinib as adjunctive treatment in patients with advanced differentiated thyroid cancer [J]. Eur J Endocrine, 2016, 174(3): 373-380.

(收稿日期: 2018-03-05 修回日期: 2018-06-15)

**组 长:**

林岩松 北京协和医院核医学科

**副组长:**

黄慧强 中山大学肿瘤防治中心内科

郭 晔 上海市东方医院肿瘤内科

陈立波 上海交通大学附属第六人民医院  
核医学科

**秘 书:**

李 丽 北京大学国际医院肿瘤内科

**编写专家委员会 (按姓氏拼音排序):**

包建东 江苏省原子医学研究所

陈立波 上海交通大学附属第六人民医院  
核医学科

崔亚利 哈尔滨医科大学肿瘤医院核医学科

丁 勇 中国人民解放军第三零七医院核  
医学科

高再荣 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
核医学科

关海霞 中国医科大学附属第一医院内分  
泌科

郭 晔 上海市东方医院肿瘤内科

何霞云 复旦大学附属肿瘤医院放疗科

侯晓荣 北京协和医院放疗科

黄慧强 中山大学肿瘤防治中心内科

黄 蕤 四川大学华西医院核医学科

黄 韬 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
乳腺甲状腺外科

金云峰 北京和润国际健康中心普外科

李 梅 北京协和医院内分泌科

李少华 南京市第一医院核医学科

李小毅 北京协和医院基本外科

李雪娜 中国医科大学附属第一医院核医  
学科

李玉军 青岛大学附属医院病理科

梁智勇 北京协和医院病理科

林岩松 北京协和医院核医学科

罗渝昆 中国人民解放军总医院超声科

吕 静 青岛大学附属医院肿瘤内科

马庆杰 吉林大学中日联谊医院核医学科

牛丽娟 中国医学科学院肿瘤医院超声科

孙文海 青岛大学附属医院甲状腺外科

王 峰 南京市第一医院肿瘤科

王任飞 天津医科大学总医院核医学科

魏 枫 内蒙古科技大学包头医学院第一  
附属医院内分泌科

夏 宇 北京协和医院超声科

杨爱民 西安交通大学第一附属医院核医  
学科

张 彬 北京大学肿瘤医院头颈外科

张 波 北京协和医院超声科

张 广 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科

张 弘 中山大学孙逸仙纪念医院核医学科

张 力 中山大学肿瘤防治中心内科

**执笔人:**

郭 晔 上海市东方医院肿瘤内科

梁 军 北京大学国际医院肿瘤内科

吕 静 青岛大学附属医院肿瘤内科

李 丽 北京大学国际医院肿瘤内科