

# 晚期肾细胞癌治疗新药 Tivozanib 的研究进展

张士洋<sup>1\*</sup>,汪 龙<sup>1</sup>,黄 蓓<sup>2</sup>,周宁宁<sup>3</sup>,朱玲娜<sup>1</sup>(1.蚌埠市第三人民医院药学部,安徽蚌埠 233000;2.马鞍山市中医院药学部,安徽马鞍山 243000;3.蚌埠市第三人民医院肿瘤内科,安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R737.11;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2589-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.31

**摘要** 目的:了解晚期肾细胞癌(RCC)治疗新药 Tivozanib 的研究进展,为其在国内的上市及临床应用提供参考。方法:以“肾癌”“肾细胞癌”“新药”“Tivozanib”等的中英文为关键词,在欧洲药品管理局(EMA)网站与 PubMed、Elsevier、中国知网、万方等数据库中组合检索 2010 年 1 月—2017 年 12 月发表的国内外相关文献,对 Tivozanib 的药理作用机制、适应证、用法用量、药动学、临床研究及安全性评价等方面的研究进展进行归纳和总结。结果:获得有效文献 22 篇。Tivozanib 是一种强效、高选择性、口服用血管内皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂,欧盟委员会已于 2017 年 8 月 24 日批准上市,用于晚期和转移性 RCC 患者的一线治疗;推荐剂量为每日口服 1 340  $\mu\text{g}$ ,连续服药 21 d,休息 7 d,每个治疗周期为 28 d。药动学研究提示,Tivozanib 的血药峰浓度为 67.5~94.3 ng/mL,24 h 血药浓度-时间曲线下面积为 1 180~1 641 ng·h/mL,血浆白蛋白结合率 >99%,消除半衰期为 4.5~5.1 d。相关研究表明,Tivozanib 的最大耐受剂量为 1.5 mg;Tivozanib 组患者的中位无进展生存期(mPFS)为 10.3 个月,显著长于安慰剂组的 3.3 个月( $P=0.010$ )。Tivozanib 和索拉非尼的对比研究显示,Tivozanib 组患者的 mPFS、客观缓解率分别为 11.9 个月、33.1%,显著长于/高于索拉非尼组的 9.1 个月、23.3%( $P=0.042$ , $P=0.014$ );两组患者发生 3 级及以上不良反应的比例分别为 61%、70%,因不良反应而终止、暂停、减量治疗的比例分别为 4% vs. 5%、19% vs. 36%、14% vs. 43%。结论:Tivozanib 作为晚期 RCC 的治疗新药,其临床疗效确切、安全性较高,可为 RCC 患者的临床一线治疗提供新的药物选择。

**关键词** 肾细胞癌;Tivozanib;作用机制;药动学;临床研究;疗效;安全性

肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)又称为肾癌,肾透明细胞癌(ccRCC)是其中最为常见的组织学类型,约占 70%<sup>[1]</sup>。2016 年,美国的 RCC 新发病例约有 6.27 万例,RCC 已成为其最常见的十大恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>;而我国 2015 年新发 RCC 66.8 万例,因该病死亡者有 23.4 万例,分别位居恶性肿瘤发病率和病死率的第 15、17 位<sup>[3]</sup>。由此可见,RCC 已成为威胁人类健康的重要疾病之一。因 RCC 早期症状不明显,患者确诊时大多已发生转移或发展至晚期<sup>[4]</sup>。传统的放化疗及内分泌治疗方案用于 RCC 效果不佳,细胞因子类药物如干扰素 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )和白细胞介素 2(IL-2)曾是治疗转移性 RCC 的标准方案用药,但其有效率也仅分别为 12% 和 5%,疗效十分有限<sup>[5]</sup>。近十年来,随着靶向药物研究的深入开展,RCC 的治疗药物也有了更多选择,针对血管内皮生长因子受体(VEGFR)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及免疫检查点等靶点的新药相继问世,为晚期 RCC 患者带来了显著的生存获益<sup>[6]</sup>。Tivozanib(商品名:Fotivda)是由英国 EUSA 制药公司研发的强效、高选择性、口服用血管内皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI),于 2017 年 8 月 24 日获欧盟委员会批准首次上市<sup>[7]</sup>。

笔者以“肾癌”“肾细胞癌”“新药”“Tivozanib”等的中英文为关键词,在欧洲药品管理局(EMA)网站与 PubMed、Elsevier、中国知网、万方等数据库中组合检索 2010 年 1 月—2017 年 12 月发表的国内外相关文献,结果获得有效文献 22 篇。基于此,笔者对 Tivozanib 应用于

晚期 RCC 治疗的药理作用机制、适应证、用法用量、药动学、临床研究及安全性评价等方面的研究进展进行归纳和总结,以期为该药在国内的上市及临床应用提供参考依据。

## 1 药理作用机制

肿瘤的发生、发展需要大量血液供应,因此必然伴随着新生血管的形成,血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管新生过程中主要的驱动因子,其通过与 VEGFR 结合发挥促进肿瘤快速生长的生物学效应<sup>[8]</sup>。Klatte T 等<sup>[9]</sup>研究表明,RCC 肿瘤组织中 VEGFR 呈现高表达,免疫组化切片显示肿瘤组织血管丰富。目前研究发现的 VEGFR 主要包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3,其中 VEGFR-1、VEGFR-2 主要在血管内皮细胞中表达,而 VEGFR-3 可促进淋巴管内皮细胞的生长<sup>[10]</sup>。抑制 VEGFR-1、VEGFR-2 可阻断新生血管形成,减少血液对肿瘤细胞的营养物质和氧气供应;抑制 VEGFR-3 能够减少肿瘤向淋巴扩散,有效控制肿瘤转移<sup>[11]</sup>。

相关研究表明,Tivozanib 可以强效地、特异地与 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 结合,且其对三者的抑制能力[半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )为 0.16~0.24 nmol/L]远大于其他 VEGFR-TKI(如舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉非尼的  $\text{IC}_{50}$  为 10~90 nmol/L);其与受体结合后能阻断 VEGF/VEGFR 信号转导通路,有效地抑制肿瘤组织的新生血管形成并控制肿瘤转移<sup>[12-14]</sup>。另外,Tivozanib 抑制其他受体酪氨酸激酶(RTKs)如干细胞生长因子受体(c-KIT)、血小板源生长因子受体 $\beta$ (PDGFR- $\beta$ )等的作用较弱,其  $\text{IC}_{50}$  值至少为其对 VEGFR 的  $\text{IC}_{50}$  的 8 倍,提示

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0552-2045525。  
E-mail: zsy918543@sina.com

Tivozanib具有较高的选择性,其引起c-KIT和PDGFR- $\beta$ 抑制相关的不良反应如皮疹、手足皮肤反应、骨髓抑制等的风险较小<sup>[14]</sup>。不同VEGFR-TKI对不同RTKs抑制作用的IC<sub>50</sub>比较见表1。

表1 不同VEGFR-TKI对不同RTKs抑制作用的IC<sub>50</sub>比较

RTKs	IC <sub>50</sub> , nmol/L			
	Tivozanib <sup>[11]</sup>	舒尼替尼 <sup>[12-13]</sup>	帕唑帕尼 <sup>[12-13]</sup>	索拉非尼 <sup>[12-13]</sup>
VEGFR-1	0.21	10	10	不详
VEGFR-2	0.16	10	30	90
VEGFR-3	0.24	10	47	20
c-KIT	1.63	13	74	68
PDGFR- $\beta$	1.72	5~10	84	50~60

## 2 适应证和用法用量

Tivozanib适用于晚期和转移性RCC成年患者的一线治疗,以及先前应用过细胞因子类药物治疗后疾病进展且未接受过VEGFR和mTOR抑制剂治疗的晚期RCC患者<sup>[15]</sup>。其推荐剂量为每日口服1 340  $\mu$ g,连续服药21 d,休息7 d,每个治疗周期为28 d,给药直至出现疾病进展(PD)或发生不可耐受的不良反应;考虑到不良反应可能导致Tivozanib用药减量或中断,因此当需要减少剂量时,每日剂量可减少至890  $\mu$ g<sup>[15]</sup>。

## 3 药动学研究

Tivozanib单剂量或多剂量给药后,人体吸收较为缓慢,血药浓度的达峰时间( $t_{max}$ )约为2~24 h,血药浓度-时间曲线呈“双峰”,提示该药可能存在肝肠循环,且个体差异显著。晚期RCC患者每日口服Tivozanib 1 340  $\mu$ g,连续服药21 d或28 d后,血药峰浓度( $c_{max}$ )为67.5~94.3 ng/mL,24 h血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-24 h</sub>)为1 180~1 641 ng·h/mL<sup>[16]</sup>。Cotreau MM等<sup>[7]</sup>对29例受试者开展的I期临床研究评估了食物对Tivozanib药动学的影响,结果显示,高脂饮食可使Tivozanib的 $c_{max}$ 下降23%,但人体的药物暴露量(AUC)并未受影响,故提示Tivozanib可随餐或不随餐服用。

体外试验表明,99%以上的Tivozanib能与血浆白蛋白结合,它既不是P糖蛋白底物也不是多药外排泵(MEP)抑制剂,但却是乳腺癌耐药蛋白(BRCP)抑制剂;Tivozanib可通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4和CYP 1A1代谢,其在血清中的代谢产物含量小于总暴露量的10%;其主要以原型形式经粪便排泄,消除半衰期( $t_{1/2z}$ )为4.5~5.1 d<sup>[15]</sup>。

群体药动学研究表明,年龄、性别、种族、轻度肝功能损害、轻中度肾功能损害对Tivozanib的药动学未见具有临床意义的显著影响;中重度肝功能损害可使患者的AUC增加2.6~4.0倍,因此中度肝功能损害患者应减量至每隔日1 340  $\mu$ g用药,重度肝功能损害患者则应停止用药;重度肾功能损害对Tivozanib药动学影响的研究有限,尚无数据参考<sup>[15]</sup>。

## 4 临床研究

### 4.1 I期临床研究

Tivozanib的临床前研究提示,动物出现剂量限制性毒性(DLTs)的剂量为2.0 mg;而I期临床试验研究显示,人体对Tivozanib的毒性反应更为敏感<sup>[16]</sup>。该研究先后共纳入了41例晚期实体肿瘤患者(其中包括9例RCC患者),Tivozanib剂量水平分别为1.0 mg(18例)、1.5 mg(16例)和2.0 mg(7例),每6周为1个疗程,前4周口服Tivozanib,每日1次,后2周休息。结果显示,高血压为Tivozanib最常见的不良反应,并呈现剂量相关性(1.0、1.5、2.0 mg剂量组出现高血压不良反应的患者分别为7、10、7例);其他常见的不良反应为虚弱、声音嘶哑和腹泻,蛋白尿仅出现在2.0 mg剂量组。在2.0 mg剂量组中,2例患者在治疗的第1个疗程即出现DLTs,分别表现为3级无症状蛋白尿合并高血压和3级共济失调合并高血压;在1.0 mg剂量组中,6例患者未发生DLTs。研究者进一步对1.5 mg剂量组进行了评估,结果显示,在最初纳入的3例患者中,1例出现了DLTs,表现为难治性高血压,但后期纳入的3例患者未出现DLTs,故1.5 mg被确定为Tivozanib的最大耐受剂量(MTD)。随后,对1.5 mg剂量组再另外纳入10例患者进行扩展安全性评估,结果3例出现DLTs,其中2例表现为无症状、可逆的3~4级转氨酶升高,1例表现为难治性高血压。鉴于1.5 mg剂量组发生DLTs的数量,该研究又招募了12例患者进入1.0 mg剂量组进行研究,结果患者均未发生DLTs。由此,后续临床试验研究中Tivozanib的给药剂量均确定为1.5 mg/d。

I期临床试验的药动学研究提示,Tivozanib吸收速度较为缓慢,药物暴露量与给药剂量成正比,半衰期为4.7 d,血液中血管内皮生长因子A(VEGF-A)和可溶性血管内皮生长因子受体2(sVEGFR-2)水平分别呈剂量依赖性地升高和降低;在RCC、结直肠癌及其他肿瘤患者中观察其临床效应,通过动态对比增强核磁共振成像(MRI)结果提示患者肿瘤灌注显像缩小<sup>[16]</sup>。

### 4.2 II期临床研究

旨在评估Tivozanib对于RCC患者有效性及安全性的II期临床随机终止试验(RDT)研究(NCT00502307)共纳入272例局部晚期或转移性RCC患者,其中226例(占83%)为ccRCC,199例(占73%)有肾切除手术史<sup>[18]</sup>。所有患者口服Tivozanib 1.5 mg/d,连续服药3周后休息1周,直至16周。此后,肿瘤缩小 $\geq 25\%$ 的78例患者继续口服Tivozanib;肿瘤缩小 $< 25\%$ 的118例患者随机分为继续应用Tivozanib组和安慰剂组进行双盲对照试验;而肿瘤生长 $\geq 25\%$ 的患者则停止用药。结果显示,所有患者经Tivozanib治疗16周的客观缓解率(ORR)为18%[95%置信区间(CI)为14%~23%]。而对肿瘤缩小 $< 25\%$ 的118例患者进行的随机双盲对照试验结

果显示,Tivozanib组与安慰剂组患者治疗12周的疾病控制率(DCR)分别为49%、21%,两组比较差异有统计学意义( $P=0.001$ );Tivozanib组患者的中位无进展生存期(mPFS)为10.3个月(95%CI为8.1~21.2个月),安慰剂组则为3.3个月(95%CI为1.8~8.0个月),两组比较差异有统计学意义( $P=0.010$ )。整个RDT研究中,采用Tivozanib治疗的患者的ORR为24%(95%CI为19%~30%),mPFS为11.7个月(95%CI为8.3~14.3个月);最常见的3~4级不良反应为高血压(占12%)。基于此项研究数据,研究者认为Tivozanib对于晚期RCC患者具有较好的疗效和较低的毒性,此项结果可支持开展Tivozanib应用于晚期RCC患者的进一步研究。

### 4.3 Ⅲ期临床研究

基于上述临床试验的研究结果,Motzer RJ等<sup>[19]</sup>开展了一项Tivozanib对比索拉非尼一线治疗转移性RCC患者的Ⅲ期临床试验(NCT01030783)。该研究招募了来自76个医疗中心、涉及15个国家的517例从未针对VEGFR和mTOR进行过靶向治疗的转移性RCC患者,其中457例(88%)来自于中欧和东欧国家。所有患者随机分为Tivozanib组(260例,口服Tivozanib 1.5 mg/d,连续服药3周后休息1周)与索拉非尼组(257例,口服索拉非尼,每次400 mg,每日2次)。所有患者服药直至PD或出现不可耐受的不良反应或死亡。结果显示,截至研究记录日期,Tivozanib组与索拉非尼组分别有154例(占59%)与192例(占75%)的患者终止服药,主要原因均为PD(分别占69%、80%);Tivozanib组与索拉非尼组患者的mPFS分别为11.9个月(95%CI为9.3~14.7个月)和9.1个月(95%CI为7.3~9.5个月),风险比(HR)为0.797(95%CI为0.639~0.993),组间差异有统计学意义( $P=0.042$ )。进一步针对初始治疗患者的亚组分析显示,两组患者的mPFS分别为12.7个月(95%CI为9.1~15.0个月)和9.1个月(95%CI为7.3~10.8个月),HR为0.756(95%CI为0.580~0.985),组间差异有统计学意义( $P=0.037$ )。Tivozanib组与索拉非尼组患者的ORR分别为33.1%(95%CI为27.4%~39.2%)和23.3%(95%CI为18.3%~29.0%),组间差异有统计学意义( $P=0.014$ );Tivozanib组患者总生存期(OS)较索拉非尼组稍短,两组患者的中位生存期(mOS)分别为28.8个月和29.3个月,HR为1.245(95%CI为0.954~1.624),组间差异无统计学意义( $P=0.105$ )。基于此项Ⅲ期临床试验的研究结果,Tivozanib获得了欧盟委员会的上市许可<sup>[20]</sup>。

### 4.4 其他在研阶段的临床研究

Tivozanib在晚期RCC患者中的初治疗效已在临床试验NCT01030783中得以证实<sup>[19]</sup>,而另一项Tivozanib对比索拉非尼用于难治性RCC的多中心、开放性、随机化、平行对照Ⅲ期临床研究(NCT02627963)正在积极开

展<sup>[21]</sup>。该试验的招募对象为先前接受过2种或3种系统治疗[指除Tivozanib或索拉非尼以外的包括VEGFR-TKI、程序性死亡因子配体/受体(PD-1/PD-L1)抑制剂、VEGFR-TKI联用PD-1/PD-L1抑制剂,以及其他系统治疗方案]而发生PD的患者。该研究于2016年4月启动,计划于2018年10月完成。

此外,一项Tivozanib与PD-1抑制剂Nivolumab(免疫检查点阻断药物)联合用于RCC患者的I/II期临床研究(NCT03136627)也正在开展<sup>[22]</sup>,而这也是第一项评价Tivozanib联合免疫疗法应用于晚期RCC患者的临床研究,其第一阶段的剂量递增研究已完成,第二阶段的扩展研究正在进行。由于Tivozanib与免疫检查点阻断药物作用机制的不同及毒性反应的不重叠性,两者联合或可为晚期RCC患者提供一种可靠的治疗选择。

### 5 安全性评价研究

一项合并了674例使用Tivozanib初治晚期RCC患者的安全性评价研究表明,该药最常见的不良反应包括高血压(占47.6%)、发音困难(占26.9%)、疲劳(占25.8%)和腹泻(占25.5%);其中20例(占3%)患者因不良反应而终止治疗,主要包括高血压(占0.4%)、难治性严重高血压(占0.3%)、急性心肌梗死(占0.3%);导致药物治疗中断或减量治疗的常见不良反应为高血压(占4.7%)、腹泻(占3.1%)和疲劳(占1.8%);3级及以上高血压发生率为23.0%,高血压危象发生率为1.0%,其中3级及以上高血压危象的发生率为0.9%,还有1例患者疑似服用过量药物而死于不可控的高血压<sup>[15]</sup>。

Motzer RJ等<sup>[19]</sup>对Tivozanib与索拉非尼治疗晚期RCC患者的安全性进行了对比分析,结果显示,Tivozanib组患者(260例)中位用药时间为12.0个月,索拉非尼组患者(257例)为9.5个月;共计484例患者(占94%)发生了至少1种治疗相关的不良反应,Tivozanib组与索拉非尼组分别发生不良反应235例(占91%)和249例(占97%);338例患者(占66%)发生3级及以上不良反应,Tivozanib组与索拉非尼组分别为159例(占61%)和179例(占70%);Tivozanib较之索拉非尼更易发生高血压(44% vs. 34%)和发音困难(20% vs. 5%),索拉非尼较之Tivozanib则更易发生手足综合征(54% vs. 14%)和腹泻(33% vs. 23%);Tivozanib组与索拉非尼组因不良反应而终止治疗的患者分别有10例(占4%)和14例(占5%),因不良反应而暂停治疗的分别有50例(19%)和92例(36%),因不良反应而减量治疗的分别有37例(占14%)和111例(占43%)。

### 6 结语

Tivozanib的上市扩大了晚期RCC治疗药物的选择范围,该药对于VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3均具有强效抑制作用,且其与RTKs作用过程中表现出的对

VEGFR的高选择性,使其成为重要的RCC靶向治疗药物之一。但是,由于Tivozanib上市时间较短,相关安全性及有效性等方面的临床数据尚不充分,还有待进一步研究。此外,多项Tivozanib联合其他药物治疗晚期RCC的临床研究正在开展,期望在不久的将来,会有更优化的治疗方案使患者得到更大获益。

## 参考文献

- [1] American Cancer Society. *About kidney cancer*[EB/OL]. (2017-08-01) [2017-12-16].<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8659.00.pdf>.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [4] 孙伟,杨斌,郑军华. 肾细胞癌靶向治疗预后相关因素研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2013, 28(10):793-797.
- [5] KLAPPER JA, DOWNEY SG, SMITH FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006[J]. *Cancer*, 2008, 113(2):293-301.
- [6] CHOUERI TK, MOTZER RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(4):354-366.
- [7] European Commission. *Parliament and of the Council for "Fotivda-tivozanib", a medicinal product for human use*[EB/OL]. (2017-08-24) [2017-12-17].<http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2017/EN/C-2017-5931-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF>.
- [8] CAO Y. Tumor angiogenesis and molecular targets for therapy[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2009, 14:3962-3973.
- [9] KLATTE T, SELIGSON DB, LAROCHELLE J, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(3):894-900.
- [10] TSOI SC, WEN Y, CHUNG JY, et al. Co-expression of vascular endothelial growth factor and neuropilin-1 in ovine fetoplacental artery endothelial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 196(1/2):95-106.
- [11] GILLE J, HEIDENREICH R, PINTER A, et al. Simultaneous blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 activation is necessary to efficiently inhibit experimental melanoma growth and metastasis formation[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(9):1899-1908.
- [12] NAKAMURA K, TAGUCHI E, MIURA T, et al. KRN951, a highly potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18):9134-9142.
- [13] GROSS-GOUPIL M, FRANÇOIS L, QUIVY A. Axitinib: a review of its safety and efficacy in the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2013, 7:269-277.
- [14] KUMAR R, CROUTHAMEL MC, ROMINGER DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(10):1717-1723.
- [15] EMA. *Fotivda: EPAR-product information*[EB/OL]. (2017-08-23) [2017-12-26].[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004131/WC500239033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf).
- [16] ESKENS FA, DE JONGE MJ, BHARGAVA P, et al. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22):7156-7163.
- [17] COTREAU MM, MASSMANIAN L, STRAHS AL, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of tivozanib hydrochloride[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2014, 3(2):158-162.
- [18] NOSOV DA, ESTEVES B, LIPATOV ON, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14):1678-1685.
- [19] MOTZER RJ, NOSOV D, EISEN T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30):3791-3799.
- [20] MCKEE S. *EUSA bags EU approval for kidney cancer drug*[EB/OL]. (2017-8-29) [2017-12-25].[http://www.pharmatimes.com/news/eusa\\_bags\\_eu\\_approval\\_for\\_kidney\\_cancer\\_drug\\_1203467](http://www.pharmatimes.com/news/eusa_bags_eu_approval_for_kidney_cancer_drug_1203467).
- [21] AVEO Pharmaceuticals. *A study to compare tivozanib hydrochloride to sorafenib in subjects with refractory advanced RCC*[EB/OL]. (2017-08-23) [2017-12-25].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02627963?term=Tivozanib&recrs=abdf&rank=5>.
- [22] AVEO Pharmaceuticals. *Phase 1/2 study of tivozanib in combination with nivolumab in subjects with RCC*[EB/OL]. (2017-05-02) [2017-12-20].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03136627?term=NCT03136627&recrs=ab&rank=1>.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-07-21)

(编辑:段思怡)