

肿瘤

PD-1 抑制剂联合阿西替尼对转移性肾癌的治疗效果及安全性分析*

王永富¹ 唐华¹ 陈剑¹ 俞婷¹ 郭昌平¹ 叶德川¹ 章盛椿¹

[摘要] 目的:探讨 PD-1 抑制剂联合阿西替尼对转移性肾癌的治疗效果及安全性。方法:纳入 2018 年 1 月—2019 年 4 月三明市第二医院收治的转移性肾癌患者 43 例,根据二线治疗方法的不同,分为对照组和观察组。对照组患者接受阿西替尼治疗,观察组患者在对照组的基础上接受帕博利珠单抗注射液进行治疗。对疾病控制率、客观缓解率进行计算。对患者在治疗期间的毒副反应等级进行记录,分为 1~4 级,随着等级增加,毒副反应严重程度增加。同时对患者在治疗过程中出现的毒副反应进行记录。结果:治疗后,对照组疾病控制率为 69.57%(16/23),客观缓解率为 26.09%(6/23),1 年生存率为 82.61%(19/23),中位无进展生存期(PFS)为 23 个月,95%置信区间(CI)(18.436~27.564),总生存期(OS)为(19.52±1.28)个月,95%CI(17.019~22.025)。观察组疾病控制率为 85.00%(17/20),客观缓解率为 35.00%(7/20),1 年生存率为 90.00%(18/20),中位 PFS 为 24 个月,95%CI(22.413~25.587),OS 为(23.53±1.38)个月,95%CI(20.819~26.233)。对照组的 OS 明显低于观察组($t=-9.893, P<0.01$)。腹泻、高血压和乏力均为观察组和对照组出现的主要不良反应。两组毒副反应 3 级以上发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:PD-1 抑制剂联合阿西替尼治疗转移性肾癌,疾病控制率、PFS、安全性均较好,能够有效提高患者 OS,值得在临床中进行推广应用。

[关键词] PD-1 抑制剂;阿西替尼;转移性肾癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.03.005

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

PD-1 inhibitor combined with axitinib for metastatic renal cell carcinoma

WANG Yongfu TANG Hua CHEN Jian YU Ting GUO Changping
YE Dechuan ZHANG Shengchun

(Department of Urology, Second Hospital of Sanming City, Yong'an, Fujian, 366000, China)

Corresponding author: TANG Hua, E-mail: th.1115@163.com

Abstract Objective: To study the efficacy and safety of PD-1 inhibitor combined with axitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. **Methods:** From Jan. 2018 to Apr. 2019, 43 patients with metastatic renal cell carcinoma in Second Hospital of Sanming City were divided into control group and observation group according to different second-line treatment methods. The control group was treated with axitinib, while the observation group was treated with pembrolizumab injection on the basis of the control group. The disease control rate and objective remission rate were calculated. The toxic and side effects of patients during treatment were recorded, which were divided into 1-4 grades. With the increase of grade, the severity of toxic and side effects increased. At the same time, the toxic and side effects of patients in the process of treatment were recorded. **Results:** In the control group, the disease control rate was 69.57% (16/23), the objective remission rate was 26.09% (6/23), 1-year survival rate was 82.61% (19/23), the median PFS was 23 months, 95% confidence interval (18.436-27.564), and the OS was (19.52±1.28) months, 95% confidence interval (17.019-22.025). In the observation group, the disease control rate was 85.00% (17/20), the objective remission rate was 35.00% (7/20), 1-year survival rate was 90.00% (18/20), the median PFS was 24 months, 95% confidence interval (22.413-25.587), and the OS was (23.53±1.38) months, 95% confidence interval (20.819-26.233). The OS of the control group was significantly lower than that of the observation group ($t=-9.893, P<0.01$). Diarrhea, hypertension and fatigue were the main adverse reactions in the observation group and the control group. There was no significant difference between the two groups in the incidence of grade 3 or above ($P>0.05$). **Conclusion:** PD-1 inhibitor combined with axitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma has good disease control rate, PFS and safety, and can effectively improve the OS of patients, so it is worthy of clinical application.

Key words PD-1 inhibitor; axitinib; metastatic renal cell carcinoma

*基金项目:福建中医药大学校管课题(No:XB2021188)

¹三明市第二医院泌尿外科(福建永安,366000)

通信作者:唐华,E-mail:th.1115@163.com

肾癌在全球范围内的发病率与致死率逐年上升^[1],其5年期生存率仅约60%~65%^[2]。转移性肾癌由于对放化疗并不敏感,具有多重耐药性,导致预后往往较差,约85%的患者生存率不足5年^[3]。近年来,随着医疗技术的进步,靶向药物的出现为转移性肾癌患者的治疗提供了新的方向。阿西替尼属于酪氨酸激酶抑制剂,能够有效抑制血管生成,达到靶向治疗效果,目前被推荐用于转移性肾癌患者的二线治疗中。有研究发现,阿西替尼用于一线治疗失败的转移性肾癌患者,中位无进展生存期(progression free survival,PFS)可达23个月,同时具有良好的疾病控制率(73.3%)^[4]。程序性死亡蛋白-1(PD-1)归于CD28/CTLA-4家族,能够有效抑制机体中T细胞的活化,对机体免疫系统产生抑制作用,PD-1抑制剂属于新型的免疫靶向治疗药物,能够对PD-1的活化产生抑制效果,使机体的抗肿瘤免疫效应得以恢复,进而达到对恶性肿瘤的治疗效果,其中帕博利珠单抗注射为临床中常用的PD-1抑制剂。本研究回顾性分析2018年1月—2019年4月三明市第二人民医院收治的转移性肾癌患者43例,对帕博利珠单抗注射液联合阿西替尼对其的治疗效果及安全性进行了研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年1月—2019年4月我院收治的转移性肾癌43例患者的临床资料,所有患者均经病理诊断,确诊为透明细胞癌,并经一线治疗后病情进展或患者不耐受选择二线治疗方案。根据治疗方法的不同分为对照组和观察组。所有患者均对本研究知情并签署知情同意书,本研究经医学伦理委员会审核后进行。纳入标准:均经病理诊断确诊为转移性肾癌;临床资料齐全;均为首次接受治疗;Karnofsky评分 ≥ 70 分;至少存在1个可测量的病灶。排除标准:预计生存期低于3个月;年龄 < 18 周岁;创伤未愈合;妊娠或哺乳期妇女;传染性疾病;舒张压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),收缩压 ≥ 150 mmHg;严重心功能不全;系统化免疫治疗史;不接受随访;出血倾向;对本研究药物过敏;免疫系统缺陷。两组体能状态美国东部肿瘤协作组织(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG)评分、国际转移性肾癌数据库联盟(IMDC)危险分层、Fuhrman核分级、年龄、性别、转移部位等基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者使用阿西替尼(注册证号H20150221, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, 5 mg/片)进行治疗,每次1片,每日2次。若患者对阿西替尼的耐

受性较好,可逐渐将服用剂量增加至每次7 mg和10 mg,每日2次。若患者对阿西替尼产生的毒副反应不能耐受,可逐渐将服用剂量降低至每次3 mg和2 mg,每日2次。观察组患者在对照组的基础上接受帕博利珠单抗注射液[注册证号S20180019, MSD Ireland(Carlow), 100 mg/瓶]进行治疗,剂量为2 mg/kg,进行静脉滴注,每3周1次。每12周作为1个周期,治疗终点为疾病进展(PD)或患者死亡。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 根据实体肿瘤疗效评价标准^[5],将治疗结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和PD。CR:患者靶病灶均消失,持续时间 ≥ 4 周;PR:患者所有靶病灶直径之和降低高于30%,持续时间 ≥ 4 周;SD:患者靶病灶直径之和降低低于30%,或增加低于20%;PD:患者靶病灶直径之和增加高于20%,或出现新的病灶。对疾病控制率(PR+CR+SD)、客观缓解率(PR+CR)进行计算。每一治疗周期对患者进行1次疗效评价。

1.3.2 安全性 根据WHO关于毒副反应的分级标准通用不良反应术语标准^[6],对两组患者在治疗期间的毒副反应和发生等级进行记录,其中毒副反应包括腹泻、高血压、乏力、甲状腺功能减退、食欲减退、蛋白尿、皮疹、呕吐和关节痛等,同时对患者进行血常规和肝肾功能检查,对血常规和肝肾功能异常情况进行记录。毒副反应等级分为1~4级,1级:患者症状表现轻微,无需进行对症治疗;2级:患者症状需要进行临床干预,但无需开展侵入性治疗,日常生活受到一定限制;3级:患者症状严重,需要住院或增加住院时间,生活不能自理,但未对生命产生威胁;4级:患者症状非常严重,对生命产生威胁,需要立即开展治疗。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对转移性肾癌患者进行Kaplan-Meier生存分析,对患者的PFS、总生存期(OS)进行计算,其中PFS指患者自入组至死亡或PD的事件,对于未达死亡或PD的患者计算终点为末次随访时间。OS指患者自入组至死亡的时间,对于未死亡患者,截至末次随访时间(2020年4月)。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验,中位数的比较使用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的基线资料比较

两组的年龄、性别、转移部位、ECOG体力状况评分、IMDC危险分层、Fuhrman核分级等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 两组基线资料比较

组别	例数	性别		中位年龄/岁	转移部位				IMDC 危险分层			Fuhrman 核分级				ECOG 评分	
		男	女		肺	肝脏	骨	≥2 个部位	低危	中危	高危	I 级	II 级	III 级	IV 级	0 分	1 分
对照组	23	15	8	63(42~76)	16	4	3	1	5	15	3	7	10	4	2	18	5
观察组	20	13	7	61(43~79)	14	3	3	1	4	14	2	6	9	4	1	14	6

2.2 疗效评价

本研究中,观察组随访时间 3~28 个月,中位随访时间 20 个月;对照组随访时间 4~26 个月,中位随访时间 18 个月。对照组疾病控制率、客观缓

解率、1 年生存率、中位 PFS 低于观察组,但差异无统计学意义($P>0.05$),对照组的 OS 明显低于观察组($t=-9.893, P<0.01$)。见表 2、图 1。

表 2 两组疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率	客观缓解率	1 年生存率	中位 PFS/月	OS/月
对照组	23	0	6	10	7	69.57%(16/23)	26.09%(6/23)	82.61%(19/23)	23	19.52±1.28
观察组	20	0	7	10	3	85.00%(17/20)	35.00%(7/20)	90.00%(18/20)	24	23.53±1.38 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

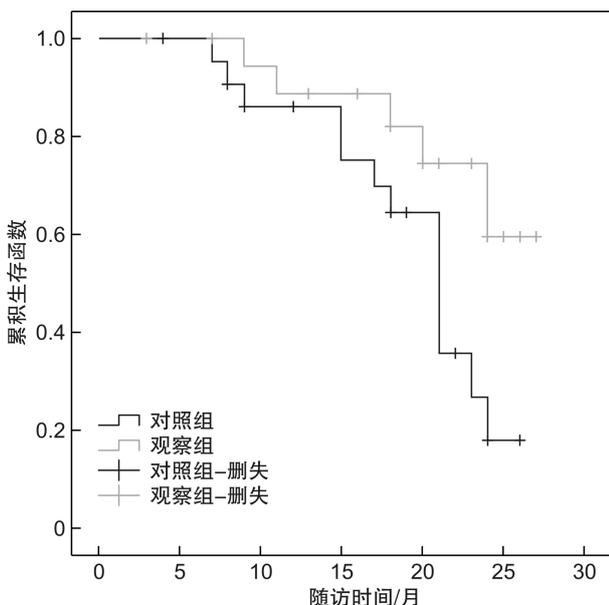


图 1 两组 Kaplan-Merier 生存分析曲线图

2.3 安全性分析

所有患者均出现了不同程度的毒副作用。观察组毒副作用等级:3 级 13 例(65.00%),4 级 2 例(10.00%),2 级 4 例(20.00%),1 级 1 例(5.00%)。观察组 7 例(35.00%)患者由于毒副作用中断治疗,待毒副作用至 1 级及以下时,继续进行治疗,6 例(30.00%)患者由于毒副作用进行药物的减量。对照组毒副作用等级:3 级 12 例(52.17%),4 级 2 例(8.70%),2 级 5 例(21.74%),1 级 4 例(17.39%)。对照组 5 例(21.74%)患者由于毒副作用中断治疗,待毒副作用至 1 级及以下时,继续进行治疗,3 例(13.04%)患者由于毒副作用进行药物的减量。腹泻、高血压和乏力均为观察组和对照组出现的主要不良反应。两组毒副作用 3 级以上发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的毒副作用分布见表 3。

表 3 两组毒副作用比较

毒副作用	观察组(n=20)		对照组(n=23)	
	总病例数	毒副作用 3 级以上占比	总病例数	毒副作用 3 级以上占比
腹泻	11(55.00)	3(15.00)	13(56.52)	2(8.70)
高血压	9(45.00)	4(20.00)	8(34.78)	2(8.70)
乏力	8(40.00)	1(5.00)	9(39.13)	1(4.35)
甲状腺功能减退	6(30.00)	0	5(21.74)	0
食欲减退	7(35.00)	3(15.00)	6(26.09)	2(8.70)
丙氨酸转氨酶升高	5(25.00)	2(10.00)	4(17.39)	2(8.70)
天冬氨酸转氨酶升高	6(30.00)	1(5.00)	7(30.43)	2(8.70)
蛋白尿	4(20.00)	1(5.00)	3(13.04)	2(8.70)
皮疹	2(10.00)	0	1(4.35)	0
呕吐	3(15.00)	1(5.00)	4(17.39)	1(4.35)
白细胞计数下降	1(5.00)	0	0	0
关节痛	4(20.00)	1(5.00)	3(13.04)	0

3 讨论

肾癌为泌尿系统常见肿瘤,近年来,其在我国的发生率逐年递增,肾癌患者早期临床症状并不典型,确诊时约 25%~57% 的患者已发生远处转移。转移性肾癌的预后往往不良,调查显示,对于未经及时治疗的转移性肾癌患者,其 5 年生存率通常低于 10%^[4]。随着医药技术的日渐成熟,靶向药物的出现极大地改善了转移性肾癌患者的预后,然而,目前临床中应用较多的舒尼替尼等一线靶向药物对于部分转移性肾癌患者的疗效不甚满意^[7]。阿西替尼属于多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,能够对血管内皮细胞生长因子受体、血小板生长因子受体等的活性进行有效抑制,进而对肿瘤的生长产生阻碍效果。有研究发现,阿西替尼应用于晚期难治性肾癌的治疗中,能够明显改善患者无进展生存期时间与平均总生存时间,提高客观缓解率与疾病控制率,改善其生活质量^[5]。PD-1 是主要在机体 T 淋巴细胞表面表达的免疫抑制因子,能够与其配体-1 结合后通过抑制 T 淋巴细胞增殖、细胞因子产生与细胞黏附,从而降低机体免疫性应答^[9],同时其还可使机体免受免疫损伤^[10]。PD-1 抑制剂属于新型的免疫抑制剂,而帕博利珠单抗系临床较常用的 PD-1 抑制剂。国外研究发现,阿西替尼联合 PD-1 抑制剂治疗转移性肾癌,能够明显提高其客观缓解率,且毒副反应并未明显增加^[11]。

国内叶雄俊等^[12]研究发现,帕博利珠单抗联合阿西替尼治疗晚期肾癌患者客观缓解率高达 61.5%,疾病控制率高达 84.6%,显示出良好的治疗效果。国外一项阿西替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期肾癌的 III 期临床试验结果显示,阿西替尼联合帕博利珠单抗能显著改善晚期肾癌的 OS 和 PFS^[13]。Powles 等^[14]采用低剂量帕博利珠单抗联合阿西替尼治疗晚期肾癌,结果显示其疗效与安全性均优于舒尼替尼单药组,且联合用药组总生存率与 PFS 均明显高于单药组。Atkins 等^[15]纳入 52 例晚期肾癌患者,采用阿西替尼(中位剂量 8.8 mg/d)联合帕博利珠单抗注射液(每周 2 mg/kg)治疗,结果显示:患者疾病完全缓解率为 8%,部分缓解率为 65%,稳定率 15%,疾病进展率 6%,疗效不确定率 6%,疾病控制率达 88%,客观缓解率达 73%,随访 30 个月生存率达 80% 以上。而本研究结果发现,阿西替尼联合帕博利珠单抗注射液联合应用下,患者的疾病控制率达到 85.00%,客观缓解率为 35.00%,1 年生存率达 90.00%,这结果与上述国内外研究结果基本一致,提示阿西替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期肾癌,能够明显提高其疾病控制率与客观缓解率,从而提高其生存率。另外本研究发现,与对照组比较,观察组的疗效(疾病控制率、客观缓解率、1 年生存率)

无明显增加($P > 0.05$),这可能与样本数量、随访时间等因素相关,但观察组患者 OS 明显优于对照组($P < 0.01$),这说明 PD-1 抑制剂联合阿西替尼更有利于患者生存时间的增加。

此外,本研究发现,两组患者均出现了不同程度的毒副反应,但差异并无统计学意义,且两组不能继续进行治疗的患者占比均较低。同时,患者在毒副反应降低至 1 级后,均再次加入了治疗,这提示两组治疗下患者的耐受性均较好,具有较高的安全性。有研究对帕博利珠单抗注射液、阿西替尼和舒尼替尼 3 种药物的安全性进行了研究,结果发现,根据帕博利珠单抗注射液、阿西替尼和舒尼替尼 3 种药物的已知特征,尽管帕博利珠单抗-阿西替尼组肝酶水平升高 3 级或 4 级的发生率比每种药物单独应用时观察到的不良反应发生率更高,然而仍符合对安全性的预期。且该研究发现,帕博利珠单抗-阿西替尼组并未发生与肝不良事件相关的死亡。然而,帕博利珠单抗-阿西替尼组因不良反应而终止治疗的发生率均比舒尼替尼组高,不良反应的发生率和严重程度与之前使用帕博利珠单抗注射液单药治疗的经验一样,符合预期。然而该研究显示,帕博利珠单抗联合阿西替尼组甲亢和甲状腺功能低下的发生率更高,而甲状腺功能异常属于阿西替尼常见的毒副反应,关于其发生的具体机制还需进一步研究^[16]。

综上所述,PD-1 抑制剂联合阿西替尼治疗转移性肾癌,疾病控制率、安全性、PFS 均较好,能够有效提高患者 OS,值得在临床中进行推广应用。然而,本研究同时存在一些不足,包括纳入的病例数较少,且随访时间较短。后期应加大样本数量,并对转移性肾癌患者的预后影响因素进行有效分析,为转移性肾癌患者治疗方案的制定提供有效参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆厚良,乔莎莎,谭景浪,等. CDCA3 在肾癌中的表达及其对肾癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(11):851-855.
- [2] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会肾癌学组. 高危非转移性肾癌术后辅助治疗中国专家共识(2020)[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(4):251-258.
- [3] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(4):354-366.
- [4] 余霄腾,唐琦,李学松,等. 二线阿西替尼治疗晚期肾癌患者的疗效及不良反应[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019,34(5):366-370.
- [5] 谢福晨,陈学栋,郭桂军. 阿西替尼辅助肾部分切除术治疗转移性肾细胞癌的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018,28(35):116-119.

- classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification[J]. *J Pathol*, 2017, 242(1):113-125.
- [6] Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2):152-165.
- [7] Jordan B, Meeks JJ. T1 bladder cancer: current considerations for diagnosis and management[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(1):23-34.
- [8] Martini A, Sfakianos JP, Renström-Koskela L, et al. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2020, 125(2):270-275.
- [9] 孔家瑾, 张璐, 郑克文. 膀胱癌分子机制及分子分型的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(3):236-241.
- [10] Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use [J]. *EBio Medicine*, 2016, 12:105-117.
- [11] Guo CC, Bondaruk J, Yao H, et al. Assessment of Luminal and Basal Phenotypes in Bladder Cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9743.
- [12] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer[J]. *Cell*, 2018, 174(4):1033.
- [13] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1):27-42.
- [14] Rebola J, Aguiar P, Blanca A, et al. Predicting outcomes in non-muscle invasive (Ta/T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(4):445-455.
- [15] Kawahara T, Ishiguro Y, Ohtake S, et al. PD-1 and PD-L1 are more highly expressed in high-grade bladder cancer than in low-grade cases; PD-L1 might function as a mediator of stage progression in bladder cancer[J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1):97.
- [16] Kim B, Lee C, Kim YA, et al. PD-L1 Expression in Muscle-Invasive Urinary Bladder Urothelial Carcinoma According to Basal/Squamous-Like Phenotype [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:527385.

(收稿日期:2021-10-12)

(上接第 183 页)

- [6] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142-144.
- [7] 赖军明, 胡爽, 林红, 等. 分子靶向药物及程序性死亡蛋白 1 抑制剂在晚期原发性肝癌中的临床研究进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(6):406-409.
- [8] 王玮玮. 阿昔替尼对晚期难治性肾细胞癌生存期和生活质量的影响[J]. *临床研究*, 2021, 29(3):54-55.
- [9] 孟旭辉, 刘龙发. 阿昔替尼单药或联合帕博利珠单抗治疗舒尼替尼治疗失败的伴肝转移肾细胞癌的疗效及安全性分析[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(6):724-731.
- [10] Erickson JJ, Gilchuk P, Hastings AK, et al. Viral acute lower respiratory infections impair CD8⁺ T cells through PD-1[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7):1109-1113.
- [11] Teh J, Narasimhan V, Schultz S, et al. Re: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(1):126-127.
- [12] 叶雄俊, 刘军, 张一帆, 等. 帕博利珠单抗联合阿昔替尼治疗晚期肾细胞癌的初步疗效分析[J/OL]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2020, 6(4):39-43.
- [13] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12):1116-1127.
- [14] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12):1563-1573.
- [15] Atkins MB, Plimack ER, 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]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3):405-415.
- [16] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018, 36(9):578-584.

(收稿日期:2021-06-01)