

高危肾细胞癌术后辅助替雷利珠单抗治疗的 临床疗效观察^{*}

王喆¹ 吕程程¹ 刘溪¹ 陈昂¹ 付水¹ 毕缓¹ 单广夷¹ 王一丁¹ 刘强¹
邵博¹ 李长琦¹ 曾宇¹

[摘要] 目的:评估替雷利珠单抗作为高危肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)患者术后辅助治疗的临床效果和安全性。方法:辽宁省肿瘤医院泌尿外科自2021年11月—2024年1月共26例高危肾透明细胞癌患者在肾切除术后接受了替雷利珠单抗单药治疗。治疗剂量为每3周200 mg,连续6个周期,根据患者耐受性可调整剂量。之后连续随访并记录治疗相关不良反应。结果:26例患者中,88.46%的患者完成了全部治疗方案,11.54%的患者因不良反应调整了剂量。中位随访时间为15个月,6个月无病生存期(disease-free survival, DFS)率为100%,12个月DFS率为87.5%。未有患者因不良事件中断治疗。观察到的主要不良事件包括乏力、瘙痒、甲状腺功能减退等,大多数为1~2级,3例患者出现3级不良事件后经调整剂量顺利完成治疗。结论:短期随访提示替雷利珠单抗对于高危RCC术后辅助治疗显示出良好的DFS获益趋势,且不良反应可控,但仍需较长期、大规模研究进一步证实。

[关键词] 高危肾细胞癌;替雷利珠单抗;术后辅助治疗;免疫检查点抑制剂;无病生存期;治疗相关不良反应

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.006

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy observation of postoperative adjuvant tislelizumab therapy in high-risk renal cell carcinoma

WANG Zhe LV Chengcheng LIU Xi CHEN Ang FU Shui BI Huan SHAN Guangyi
WANG Yiding LIU Qiang SHAO Bo LI Changqi ZENG Yu

(Department of Urology, Cancer Hospital of China Medical University, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang, 110042, China)

Corresponding author: ZENG Yu, E-mail: zengyud07@foxmail.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of tislelizumab as an adjuvant therapy for patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC) following surgery. **Methods:** From November 2021 to January 2024, a total of 26 patients with high-risk clear cell renal carcinoma in the Department of Urology of Liaoning Cancer Hospital received monotherapy with tislelizumab after nephrectomy. The treatment dosage was 200 mg every 3 weeks for 6 cycles, with dose adjustments based on patient tolerance. Subsequent follow-up and recording of treatment-related adverse reactions were conducted. **Results:** Among the 26 patients, 88.46% completed the entire treatment regimen, and 11.54% had their dosage adjusted due to adverse reactions. The median follow-up time was 15 months, with a 6-month disease-free survival (DFS) of 100% and a 12-month DFS of 87.5%. No patients discontinued treatment due to adverse events. The main adverse events observed included fatigue, itching, and hypothyroidism, mostly grades 1 to 2. Three patients with grade 3 adverse events successfully completed treatment after dosage adjustment. **Conclusion:** Short-term follow-up suggests that tislelizumab shows a good trend in DFS benefits for adjuvant therapy after surgery in high-risk RCC patients, and adverse reactions are controllable. However, further confirmation is needed from longer-term, large-scale studies.

Key words high-risk renal cell carcinoma; tislelizumab; adjuvant therapy; immune checkpoint inhibitors; disease-free survival; treatment-related adverse events

^{*}基金项目:辽宁省自然科学基金(No:2023-MS-056);辽宁省应用基础研究计划项目(No:2023JH2/101300060)

¹中国医科大学附属肿瘤医院 大连理工大学附属肿瘤医院泌尿外科 辽宁省肿瘤医院泌尿外科(沈阳,110042)

通信作者:曾宇, E-mail: zengyud07@foxmail.com

引用本文:王喆,吕程程,刘溪,等.高危肾细胞癌术后辅助替雷利珠单抗治疗的临床疗效观察[J].临床泌尿外科杂志, 2024, 39(11):964-967, 973. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.006.

目前,对于高危肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)术后辅助治疗是否带来生存获益尚有争议,尽管酪氨酸激酶抑制剂在晚期 RCC 治疗中显示出效果^[1],但包括舒尼替尼、培唑帕尼和阿昔替尼在内的靶向药物在临床试验中并未显著提高总体生存率^[2-6]。2021 年,KEYNOTE-564 研究初步结果表明,帕博利珠单抗作为肾切除术后治疗,能显著提高高危肾透明细胞癌患者的无病生存期(disease-free survival,DFS)^[7]。这是抗程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,PD-1)疗法在 RCC 术后辅助治疗中的第 1 个阳性结果。基于此,尽管到目前为止国内仍然没有免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)药物获得高危肾癌术后辅助治疗的适应证,

但对于一些具有明显高危因素的 RCC,我们在与患者充分沟通确保其知情的情况下,做了 ICIs 术后辅助治疗的尝试。本研究回顾性分析 2021 年 11 月—2024 年 1 月在本科诊治的 26 例高危 RCC 患者,对其接受 ICIs 术后辅助治疗的临床效果及安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入患者 26 例,男 18 例,女 8 例;年龄 37~73 岁,平均(58.00±8.35)岁。美国东部肿瘤合作组(Eastern Cooperative Group,ECOG)评分 0 分 21 例,1 分 5 例。接受根治性肾切除术 23 例,肾部分切除术 3 例。术后 TNM 分期,T2 期 10 例,T3 期 14 例,T4 期 2 例。见表 1。

表 1 26 例患者临床特征及 DFS 率 %

项目	例数	百分比	DFS 率(6 个月)	DFS 率(≥12 个月)	P 值
性别					0.492
男	18	69.23	100.00(18/18)	81.82(9/11)	
女	8	30.77	100.00(8/8)	100.00(5/5)	
年龄					0.512
<65 岁	16	61.54	100.00(16/16)	90.00(9/10)	
≥65 岁	10	38.46	100.00(10/10)	83.33(5/6)	
ECOG 评分					0.503
0	21	80.77	100.00(21/21)	92.31(12/13)	
1	5	19.23	100.00(5/5)	66.67(2/3)	
原发肿瘤分期					0.487
T2	10	38.46	100.00(10/10)	100.00(6/6)	
T3	14	53.85	100.00(14/14)	87.50(7/8)	
T4	2	7.69	100.00(2/2)	50.00(1/2)	
Fuhrman 核分级					0.517
1	1	3.85	100.00(1/1)	100.00(1/1)	
2	14	53.85	100.00(14/14)	100.00(8/8)	
3	9	34.61	100.00(9/9)	80.00(4/5)	
4	2	7.69	100.00(2/2)	50.00(1/2)	
伴肉瘤样改变					0.419
有	5	19.23	100.00(5/5)	100.00(3/3)	
无(或未明确提示)	21	80.77	100.00(21/21)	84.62(11/13)	
肾切除术方式					0.489
根治性肾切除	23	88.46	100.00(23/23)	85.71(12/14)	
肾部分切除术	3	11.54	100.00(3/3)	100.00(2/2)	
CPS					0.398
<1	6	23.08	100.00(6/6)	75.00(3/4)	
≥1	16	61.54	100.00(16/16)	90.00(9/10)	
未知	4	15.38	100.00(4/4)	100.00(2/2)	
总计	26		100.00(26/26)	87.50(14/16)	

纳入标准:组织学确诊为肾透明细胞癌[根据 2022 世界卫生组织肾肿瘤第 5 版,同时需评估 Fuhrman 核分级及是否存在肉瘤样改变,程序性死亡配体 1(programmed death ligand-1,PD-L1)综合阳性评分(CPS)阳性定义为 CPS≥1];年龄≥18 岁;ECOG 评分在 0~2 分;高危因素定义为美国肿瘤研究联合会(American Joint Committee on Cancer,

AJCC)分期Ⅲ期及以上,即任何 T 但 N1;或 T2~4,任何 N,同时 Fuhrman 分级≥3 级。排除标准:①已知存在远处转移的患者;②以往有严重的心肺肝功能疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病的患者;③首次给药前 4 周内接受过主要脏器外科手术或出现严重外伤,存在未愈合的伤口;④既往接受过 ICIs 类药物治疗的患者。

1.2 治疗方案

患者术后 1 个月开始接受替雷利珠单抗(规格:每支 10 mL/100 mg,批准文号:国药准字 S20190045)治疗,剂量为 200 mg/次,1 次/3 周,3 周/疗程,连续 6 周期。如患者治疗期间出现不良反应,将对应调整替雷利珠单抗剂量,最低剂量可降至 100 mg。如患者在治疗期间出现疾病进展或不良反应达到不可耐受程度,将终止治疗。本研究经辽宁省肿瘤医院伦理委员会批准(No:20211073),入组前均签署知情同意书。

1.3 疗效与不良反应评价

自开始治疗之日起,患者每 2 个月进行 1 次 CT 或 MR 检查,连续 6 个月,若在此期间未发现疾病复发或远处转移,患者将转为每 3 个月 1 次门诊随访,以持续评估治疗效果。疗效评估将遵循实体瘤评价标准(RECIST 1.1)。术后随访时,按 CT-CAE5.0 版对替雷利珠单抗常见的治疗相关不良反应进行评估并记录。如患者因不良反应需要暂停用药或减量,则需详细记录停药时间和原因、减量方式等相关信息。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

自 2021 年 11 月 22 日首例患者接受治疗起,至 2024 年 1 月 29 日最后 1 例患者完成治疗,26 例患者均已进入生存随访阶段。在这 26 例患者中,有 23 例(88.46%)患者完整足量完成 200 mg 每 3 周 1 次共 6 个周期的治疗方案,而有 3 例(11.54%)患者因治疗相关不良反应而将剂量后续降至 100 mg。随访时间 9~31 个月,中位随访 15 个月。所有入组患者的术后随访时间均超过 9 个月,其中随访时间超过 12 个月患者 16 例(61.54%)。截至 2024 年 6 月 30 日,全部 26 例患者在 6 个月时的 DFS 率达到了 100%,在 16 例随访时间超过 12 个月的患者中,12 个月时的 DFS 率达到了 87.5%。而在 22 例可获得 CPS 评分的患者中,不论 CPS 评分阳性与否,2 组 12 个月的 DFS 率差异无统计学意义($P > 0.05$),而目前随访 ≥ 24 个月的 5 例患者中,DFS 率为 80%,所有患者均能耐受替雷利珠单抗治疗,没有患者因不良反应而中断治疗。本研究中观察到的主要不良反应包括乏力、瘙痒、甲状腺功能减退、皮疹、丙氨酸转氨酶升高和腹泻等,没有发现非预期的不良反应。大多数不良反应为 1~2 级,其中乏力的发生率为 23.08%,其次是瘙痒、甲状腺功能减退、皮疹和丙氨

酸转氨酶升高,发生率分别为 19.23%、15.39%、11.54%和 7.69%。仅有 3 例患者在治疗 3 周期后出现 3 级不良反应,经过剂量调整和对症治疗后,均顺利完成后续治疗,未出现不可逆的不良反应。本研究中治疗相关不良反应的发生率与 KEYNOTE-564 研究结果^[8]进行了比较,见表 2。

表 2 本研究治疗相关不良反应发生率与 KEYNOTE-564 研究结果比较

不良反应	本研究组		KEYNOTE-564	
			Ⅲ期研究	
	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级
乏力	23.08	0	19	1
瘙痒	19.23	0	18	<1
甲状腺功能减退	15.39	0	17	<1
皮疹	11.54	3.85	14	1
丙氨酸转氨酶升高	7.69	3.85	3	2
腹泻	7.69	3.85	14	2
天冬氨酸转氨酶升高	7.69	0	3	1
关节痛	7.69	0	9	<1
发热	3.85	0	2	<1
口干	3.85	0	4	<1
斑丘疹	3.85	0	3	<1
肌酸激酶升高	3.85	0	4	<1
高血糖症	3.85	0	<1	<1
食欲下降	3.85	0	3	<1
输注相关反应	3.85	0	<1	<1

3 讨论

高危 RCC 患者术后 5 年内易出现复发和转移^[9]。肿瘤的分期、核分级和肉瘤样分化改变等这些疾病特征均与复发风险的增加独立相关^[10-11]。T2~T4 期患者的复发率分别高达 26%、50%和近 100%^[9,12],凸显了对高危 RCC 患者进行有效辅助治疗的迫切需求。这些患者需要针对性的治疗策略,以降低复发风险,改善预后。在 高危 RCC 的辅助治疗领域,研究结果呈现出 不一致性。ASSURE 研究^[3]未能发现舒尼替尼相较于安慰剂在 DFS 上的显著优势,而 S-TRAC 研究^[4]则显示舒尼替尼能显著延长中位 DFS,虽之前已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,但随着长期随访,2 组的总生存期(OS)差异无统计学意义,导致 2022 年该药物的临床应用推荐级别被下调^[13]。EVEREST 研究^[14]虽未达到预设的统计显著性,但在极高危亚组中,依维莫司显示出辅助治疗的潜在益处。刘志等^[15]报道在伴有静脉癌栓肾癌患者手术后辅助靶向治疗,未提示生存获益。这些研究结果表明,尽管某些药物可能在短期内改善 DFS,但对 OS 的长期改善效果尚不明确,需要新的治疗方案。

而以帕博利珠单抗为代表的 ICI 在最新的

KEYNOTE-564 研究中证实了 ICI 类药物在提升 DFS 和 OS 方面的显著优势^[16]。而替雷利珠单抗与帕博利珠单抗结构类似,是一种国产新型的 ICI,通过抑制 T 细胞表面 PD-1 与肿瘤细胞表面 PD-L1 结合,发挥 CD⁸⁺ T 细胞介导的细胞毒性效应,杀死肿瘤细胞^[17]。其具有半衰期长、抗肿瘤活性强、Fab 段彻底持久阻断等优势,通过解除 T 细胞免疫抑制,增强抗肿瘤效果^[18]。与其他 ICI 相比,其 Fc 段基因工程的改造,能够避免与巨噬细胞上的 Fc 受体结合,进而减少因抗体依赖性细胞介导的吞噬作用而导致 T 细胞减少^[19]。多个权威官方机构均已批准替雷利珠单抗作为淋巴瘤、尿路上皮癌等瘤种的二线治疗^[20-21]。

替雷利珠单抗在肾癌治疗的各个领域展现出初步的疗效和安全性。吴岑等^[22]报道在一线靶向治疗失败后,给予阿昔替尼与替雷利珠单抗序贯联合治疗晚期肾癌的效果显著,在一定程度上抑制肿瘤的增殖及浸润,安全性事件总体可控,可以作为一线靶向治疗进展后的后线治疗。孙振层等^[23]报道肾癌根治术后辅助替雷利珠单抗免疫治疗能够改善患者生活质量,疗效确切,还可以改善血清 TGF- β 1、TIMP-1 水平,安全可靠。Zhang 等^[24]报道替雷利珠单抗联合阿昔替尼作为 RCC 的新辅助治疗具有良好效果,其安全性和耐受性均在可控范围内。本研究的初步短期随访结果与 KEYNOTE-564 研究一致^[7],26 例患者显示出 DFS 的获益趋势,且耐受性良好,无患者因不良事件中断治疗。

替雷利珠单抗的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 大多为可管理的^[25],irAEs 虽需关注,但密切监测和管理可有效控制。本研究中未观察到治疗中断情况,与 KEYNOTE-564 研究的安全性数据相符。临床应用中,医生需与患者密切沟通,积极监测可能出现的不良反应,并及时、及早对症处理。同时可在多学科团队 (MDT) 的协作指导下,根据患者个体化特征等因素,综合考虑用药时间及随访时长,确保患者接受最佳治疗。

本研究的主要问题是随访时间较短,能够证实 RCC 术后辅助治疗有效的随访时间通常需要 3 年及以上,本研究大部分病例截至目前只随访 1 年及以上,但通过 5 例随访时间超过 2 年的 DFS 率 (80.0%) 来看,与 KEYNOTE-564 研究公布的 24 个月时的 DFS 率 (77.3%) 相似^[7],以上初步结果提示替雷利珠单抗作为高危 RCC 患者术后辅助治疗的不良反应可控、可逆、可预期。

综上所述,目前短期随访提示替雷利珠单抗对于高危 RCC 术后辅助治疗显示出良好的 DFS 获益趋势,且不良反应可控,但未来研究需关注长期随访生存数据,后续计划将该项研究扩增为多中心、随机、对照研究,以便解决本研究局限性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis[J]. Eur Urol, 2018, 74(5): 611-620.
- [2] Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRINE2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10032): 2008-2016.
- [3] Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1249-1252.
- [4] Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2246-2254.
- [5] Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase 3 trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3916-3923.
- [6] Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(12): 2371-2378.
- [7] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 385(8): 683-694.
- [8] Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(9): 1133-1144.
- [9] Speed JM, Trinh QD, Choueiri TK, Sun M. Recurrence in localized renal cell carcinoma: a systematic review of contemporary data[J]. Curr Urol Rep, 2017, 18(2): 15.
- [10] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials[J]. Cancer, 2003, 97(7): 1663-1671.
- [11] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1982, 6(7): 655-664.
- [12] Breda A, Konijeti R, Lam JS. Patterns of recurrence and surveillance strategies for renal cell carcinoma following surgical resection[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2007, 7(6): 847-862.
- [13] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update[J]. Eur Urol, 2022, 82(4): 399-410.

- [5] Crocerossa F, Carbonara U, Cantiello F, et al. Robot-assisted radical nephrectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(4): 428-439.
- [6] 黄健, 张旭. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南: 2022 版[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [7] Kutikov A, Uzzo RG. The R. E. N. A. L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth[J]. *J Urol*, 2009, 182(3): 844-853.
- [8] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [9] 李小航, 邹南鑫, 彭程, 等. 机器人辅助腹腔镜保留肾单位手术治疗复杂囊实性肾肿瘤经验与预后分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(8): 668-673.
- [10] 黄奕昕, 邹湘鹏, 张志凌, 等. 肾部分切除术后术侧近期肾功能保留的相关因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(12): 1099-1103.
- [11] Veccia A, Antonelli A, Uzzo RG, et al. Predictive value of nephrometry scores in nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(3): 490-504.
- [12] Banerjee A, Babu R, Jayaraman D, et al. Preoperative three-dimensional modelling and virtual reality planning aids nephron sparing surgery in a child with bilateral Wilms tumour[J]. *BMJ Case Rep*, 2024, 17(4): e260600.
- [13] Åkerlund J, Ljungberg B, Lundstam S, et al. End-stage renal disease after renal cancer surgery: risk factors and overall survival[J]. *Scand J Urol*, 2024, 59: 109-116.
- [14] Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm[J]. *J Urol*, 2009, 181(1): 35-41.
- [15] 周嘉乐, 吴小荣, 陈勇辉, 等. 腹腔镜下肾部分切除术在 cT₁ 期完全内生型肾肿瘤治疗中的临床应用与疗效分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(9): 665-668.
- [16] Keskin ET, Can O, Özdemir H, et al. Risk factors of open surgery conversion in laparoscopic partial nephrectomy to achieve nephron sparing[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(6): 3880-3886.
- [17] 马权, 陈永良, 何建松, 等. 三维可视化重建联合肾周冰水降温技术在腹腔镜肾部分切除术中的应用[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(8): 584-588, 595.
- [18] Rosiello G, Larcher A, Fallara G, et al. The impact of intraoperative bleeding on the risk of chronic kidney disease after nephron-sparing surgery[J]. *World J Urol*, 2021, 39(7): 2553-2558.
- [19] Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, et al. Three-dimensional augmented reality robot-assisted partial nephrectomy in case of complex tumours (PADUA ≥ 10): a new intraoperative tool overcoming the ultrasound guidance[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(2): 229-238.

(收稿日期: 2024-09-01)

(上接第 967 页)

- [14] Lara PN, Tangen C, Heath EI, et al. Adjuvant Everolimus in Patients with Completely Resected, Very High-risk Renal Cell Carcinoma of Clear Cell Histology: Results from the Phase 3 Placebo-controlled SWOG S0931 (EVEREST) Trial[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(3): 258-264.
- [15] 刘志, 汪雄, 周佳维, 等. 伴有静脉癌栓肾癌患者手术效果及其相关预后因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(4): 265-270.
- [16] Toni K, Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(15): 1359-1371.
- [17] Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, et al. Clinical significance of PD-L1 + exosomes in plasma of head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 896-905.
- [18] 卞晓洁, 沈益君, 朱一平, 等. 晚期尿路上皮癌二线系统治疗方案的生命质量真实世界数据分析: 替雷利珠单抗单药对比二线化疗[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(10): 798-805.
- [19] Chen J, Song Y, Miao F, et al. PDL1-positive exosomes suppress antitumor immunity by inducing tumor-specific CD8⁺ T cell exhaustion during metastasis[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3437-3454.
- [20] Ye D, Liu J, Zhou A, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 305-313.
- [21] Chen J, Zhang H, Zhu L, et al. Tislelizumab for the treatment of classical Hodgkin's lymphoma[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2020, 56(12): 781-785.
- [22] 吴岑, 黄志扬, 伍伯聪, 等. 阿昔替尼联合替雷利珠单抗在一线靶向治疗失败的晚期肾癌患者中的疗效观察[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(12): 1501-1504.
- [23] 孙振层, 王睿, 蒋晓鸣, 等. 肾癌根治术后辅助替雷利珠单抗免疫治疗的临床疗效及生存分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2022, 14(5): 494-497, 520.
- [24] Zhang S, Ji C, Guo H, et al. A phase II study of neoadjuvant tislelizumab and axitinib in patients with locally advanced non-metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl 4): 420.
- [25] Abushanab AK, Mustafa MT, Albanawi RF, et al. Efficacy and safety of tislelizumab for malignant solid tumor: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized trials[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023, 16(11): 1153-1161.

(收稿日期: 2024-08-19; 修回日期: 2024-10-14)