

转移性肾癌基于免疫检查点抑制剂治疗的单中心经验总结

蒋炳良¹ 黄超¹ 刘正升¹ 赵仲杰¹ 王涛¹ 罗雨¹ 吴准¹ 张开颜¹
李伟¹ 陈斌¹ 邢金春¹ 王雪刚¹

[摘要] 目的:总结基于免疫检测点抑制剂在转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)治疗中的单中心治疗经验。方法:回顾性分析 2019 年 7 月—2020 年 7 月厦门大学附属第一医院收治 61 例应用程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)单抗治疗的晚期 mRCC 患者的临床资料。根据一线治疗方法将患者分为 2 组。一线单用靶向治疗 24 例(A 组),男 18 例,女 6 例;透明细胞癌 20 例,非透明细胞癌 4 例;行原发灶切除术 10 例。一线靶向联合免疫治疗 37 例(B 组),男 29 例,女 8 例;透明细胞癌 30 例,非透明细胞癌 7 例;行原发灶切除 18 例。2 组患者一般资料比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。靶向治疗药物包括阿昔替尼、舒尼替尼、培唑帕尼、依维莫司、索拉非尼、仑伐替尼,免疫治疗药物包括替雷利珠单抗。一线单用靶向治疗患者在疾病进展后更换为免疫联合靶向治疗或其他靶向药物治疗方案,一线靶向联合免疫治疗患者在疾病进展或不能耐受后根据患者情况更换其他靶向方案或单纯靶向药物继续治疗;分析 mRCC 患者总体人群和各亚组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存时间(overall survival, OS)等。结果:61 例中位随访时间 24(12, 43)个月, A、B 组的中位 OS 分别为 39(26, 未达)个月、49(22, 67)个月,中位 PFS 分别为 6(3, 11)个月、13(9, 18)个月; A、B 组的 2 年 OS 率分别为 66%、76%, 5 年 OS 率分别为 38%、49%。在靶向联合基础上既往接受过原发灶切除手术患者预后优于原发灶未切除患者($P=0.008$),前者中位 OS 未达到,后者中位 OS 为 24(19, 29)个月。单因素分析结果显示, OS 与原发灶切除、使用阿昔替尼相关($P<0.01$),相较于未切除原发灶的患者,原发灶切除患者死亡风险下降约 70%($HR=0.39, 95\%CI:0.17\sim0.89, P=0.026$),而治疗过程中应用阿昔替尼的患者死亡风险下降约 75%($HR=0.25, 95\%CI:0.06\sim0.98, P=0.047$)。8 例一线治疗单用靶向治疗药物患者出现 3~4 级不良反应, 11 例靶向联合免疫治疗患者出现 3~4 级不良反应。主要 3~4 级不良反应为甲状腺功能减退、白细胞减少、肝功能损害、垂体功能减退、严重腹泻、肾上腺皮质功能减退。结论:针对 mRCC 患者早期靶向联合免疫治疗方案在 PFS 和 OS 方面要优于一线靶向治疗方案,原发灶切除、使用阿昔替尼可能有利于改善患者预后。

[关键词] 转移性肾癌;靶向治疗;免疫治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.010

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Summary of single-center experience in the treatment of metastatic renal cancer based on immune checkpoint inhibitors

JIANG Bingliang HUANG Chao LIU Zhengsheng ZHAO Zhongjie WANG Tao LUO Yu

WU Zhun ZHANG Kaiyan LI Wei CHEN Bin XING Jinchun WANG Xuegang

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361003, China)

Corresponding author: WANG Xuegang, E-mail: stefwxg@163.com

Abstract Objective: To summarize the experience of diagnosis and treatment of metastatic renal cell carcinoma(mRCC) patients treated with targeted drugs at a single center. **Methods:** The clinical data of 61 mRCC patients treated with programmed cell death protein-1(PD-1) monoclonal antibody at First Affiliated Hospital of Xiamen University from July 2019 to July 2020 were retrospectively analyzed. According to the first-line treatment method, the patients were divided into two groups. Group A(24 cases) received single-agent targeted therapy as the first-line treatment, including 18 males and 6 females, 20 clear cell carcinoma cases and 4 non-clear cell carcinoma cases; 10 cases underwent nephrectomy. Group B(37 cases) received targeted combined immunotherapy as the first-line treatment, including 29 males and 8 females, 30 clear cell carcinoma cases and 7 non-clear cell carcinoma cases, 18 cases underwent nephrectomy. There were no statistically significant differences in the general da-

¹ 厦门大学附属第一医院泌尿外科(福建厦门, 361003)

通信作者:王雪刚, E-mail: stefwxg@163.com

引用本文:蒋炳良,黄超,刘正升,等.转移性肾癌基于免疫检查点抑制剂治疗的单中心经验总结[J].临床泌尿外科杂志, 2024, 39(11):989-994. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.010.

ta of the two groups ($P > 0.05$). The targeted therapy drugs included axitinib, sunitinib, pazopanib, everolimus, sorafenib and lenvatinib. The immunotherapy drug included tislelizumab. Patients who received single-agent targeted therapy in the first line were switched to immune-combined targeted therapy or other targeted drug regimens after disease progression, while patients who received first-line targeted therapy combined with immunotherapy were switched to other targeted therapy regimens or continued with pure targeted drug therapy after disease progression or intolerance. The overall population and subgroups of patients with mRCC were analyzed for objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) etc. **Results:** Among the 61 patients, the median follow-up time was 24(12, 43) months. The median OS was 39(26, not reached) months for group A and 49(22, 67) months for group B, and the median PFS was 6(3, 11) months for group A and 13(9, 18) months for group B. The 2-year survival rate were 66% for group A and 76% for group B, and the 5-year survival rate were 38% for group A and 49% for group B. Patients who had undergone primary tumor resection prior to immunotherapy combined targeted therapy had better prognoses than those who had not ($P = 0.008$), with a median OS that had not yet been reached for the former and 24(19, 29) months for the latter. The results of univariate analysis showed that OS was associated with primary tumor resection and the use of axitinib ($P < 0.01$). Compared with patients who did not undergo primary tumor resection, the risk of death for patients who underwent primary tumor resection decreased by about 70% ($HR = 0.39$, 95% CI : 0.17–0.89, $P = 0.026$), while the risk of death for patients who received axitinib during treatment decreased by about 75% ($HR = 0.25$, 95% CI : 0.06–0.98, $P = 0.047$). Three to four grade adverse reactions were observed in 8 patients receiving targeted therapy in the first line, and 3 to 4 grade adverse reactions were observed in 11 patients receiving targeted therapy combined with immunotherapy. The main 3 to 4 grade adverse reactions were hypothyroidism, leukopenia, liver function damage, hypopituitarism, severe diarrhea, and adrenocortical insufficiency. **Conclusion:** The early targeted combined immunotherapy regimen for mRCC patients is superior to the monotherapy in PFS and OS. Primary tumor resection and the use of axitinib may be beneficial to prognosis.

Key words metastatic renal cell carcinoma; molecular targeted therapy; immunotherapy

近十余年来晚期肾癌系统治疗药物不断更新,经历了细胞因子时代,靶向治疗时代,现在进入了免疫联合治疗时代,治疗效果获得了很大的飞跃,从细胞因子时代的2年总生存时间(overall survival, OS)仅有20%^[1-2],到靶向时代达到55%^[3],进入免疫联合时代甚至达到了74%^[4]。多项临床研究均发现ICI联合组较靶向单药组,在无进展生存期(progression-free survival, PFS)、OS和客观缓解率(objective response rate, ORR)上均有不同程度的获益,尽管不良事件有所增加,但靶向联合免疫治疗已逐渐成为晚期肾癌一线治疗主流方案^[5],国外的报道让我们看到了很好的疗效。替雷利珠单抗是我国自主知识产权的一种针对程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)的免疫治疗药物,RATIONALE 001发现替雷利珠单抗单药用于晚期肾癌二线治疗 ORR 达到31.3%,且不受程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达状态影响^[6]。阿昔替尼是一种高选择性血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂,由于其不良反应发生率较低,美国食品药品监督管理局(FDA)已经授予帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于晚期肾癌一线治疗^[7]。同样有很多研究在尝试不同的免疫联合靶向组合方案的有效性和安全性。如 CheckMate 016 评估了纳武单抗联合舒尼替尼或培唑帕尼的疗效,虽然分别有高达82%和70%的患者出现了3~4级治疗相关的不良反应,但 ORR 可高达52%和45%,尤其是既往曾

接受过全身治疗的患者获益更大^[8]。另一项培唑帕尼联合帕博利珠单抗治疗晚期肾癌的研究,予以培唑帕尼800 mg或600 mg联合帕博利珠单抗,虽3级或4级不良事件高达90%,但中位PFS高达21.95个月和41.40个月^[9]。另一项研究报道17例患者二线使用信迪利单抗联合帕唑帕尼(800 mg/d),中位PFS可达12.2个月,但无3/4级的不良事件发生^[10]。这些结果表明,不同的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)与免疫药物组合时,其耐受性似乎受TKI及免疫药物选择的影响。为了保持高效和可接受的毒性,我们试图探索一种TKI和PD-1结合的新策略。另外目前标准的治疗方案为连续给药直至肿瘤进展或患者出现不能耐受的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)致停药。在肾癌中对于应用免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibition, ICI)联合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗有效,却因不良反应停药的患者的生存结果还未有过报道,同样值得探讨。本研究回顾性分析2019年7月—2020年7月厦门大学附属第一医院收治的61例晚期转移性肾癌患者,分别接受单纯一线靶向药物或替雷利珠单抗联合靶向药物治疗的mRCC患者的临床资料,并初步进行疗效和安全性的分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

61例在我中心诊断为转移性肾癌患者被纳入研究。评估记录患者的年龄、性别、病理类型、国际

转移性肾细胞癌联合数据库(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)预后分层、转移灶数量及部位,有无合并常见系统性疾病。其中男 47 例,女 14 例;年龄 24~80 岁,中位年龄 61 岁。病理诊断为透明细胞肾细胞癌 50 例,非透明细胞癌 11 例。根据 IMDC 预后评分进行患者分层。6 例(14.6%)患者既往行肾部分切除术,22 例(53.7%)患者既往行肾癌根治术。转移灶位置大多为肺部其次为骨骼,其余患者有 2 个或更多的转移病灶。61 例患者根据一线治疗方式不同分为 2 组:一线治疗单用靶向治疗 24 例(A 组)、一线靶向联合免疫治疗 37 例(B 组)。2 组患者一般资料见表 1。

本研究已获厦门大学附属第一医院伦理委员会批准(No: XMFHIT-2022SL053-02),研究的所有方面均符合赫尔辛基宣言所建立的标准。

表 1 晚期肾癌患者一般资料 例

项目	A 组(24 例)	B 组(37 例)
性别		
男	18	29
女	6	8
年龄		
<60 岁	7	14
≥60 岁	17	23
病理类型		
透明细胞癌	20	30
非透明细胞癌	4	7
IMDC 评分		
低危	2	4
中危	17	24
高危	5	9
原发灶切除	10	18

1.2 诊疗方案

所有患者均通过肾切除手术或肾脏穿刺活检确诊肾癌,病理类型包括透明细胞癌或其他类型肾细胞癌,通过全身 MRI、CT 扫描或 PET-CT 评估,所有患者均为转移性肾癌。确诊患者入组前未接受任何肾癌有关全身系统性治疗。

1.2.1 靶向药物治疗 本研究所用靶向治疗药物舒尼替尼 50 mg,1 次/d,用药 4 周停 2 周,若出现难以控制的 3~4 级不良反应,根据具体情况改为用药 2 周停 1 周,或 37.5 mg,1 次/d,用药 4 周停 2 周;培唑帕尼 800 mg,1 次/d;二线序贯阿昔替尼(5 mg,2 次/d),或依维莫司(10 mg,1 次/d),或索拉非尼(0.4 g,2 次/d),或替雷利珠单抗联合阿昔替尼。

1.2.2 靶向联合免疫治疗 本研究中所用的 PD-1 单抗及剂量:替雷利珠单抗 100 mg/支。替雷利

珠单抗,200 mg 静脉输注,每 3 周 1 次;联合阿昔替尼 5 mg,2 次/d;或联合仑伐替尼 12 mg,1 次/d。二线序贯培唑帕尼(800 mg,1 次/d),或依维莫司(10 mg,1 次/d),或舒尼替尼(50 mg,1 次/d,用药 4 周停 2 周)。

1.3 随访

疗效评估依据实体瘤反应评估标准(RECIST 1.1),免疫药物治疗 3 个周期评估 1 次疗效,分为完全反应(CR)、部分反应(PR)、疾病稳定(SD)或疾病进展(PD),主要终点是 PFS 和 OS,并评估不良事件。评价药物毒性的标准采用常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0.3)进行评估,安全性评估每 3 周进行 1 次。治疗前详细记录病史、体格检查及靶区等的基线检查,记录药物不良反应类型、严重程度和持续时间。每 8~9 周进行 1 次影像学检查,并使用计算机断层扫描(CT)作为主要评估工具来测量靶病灶的最大直径变化。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,计数资料以例数(百分数)表示。采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估生存资料,并用 log-rank 检验比较组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

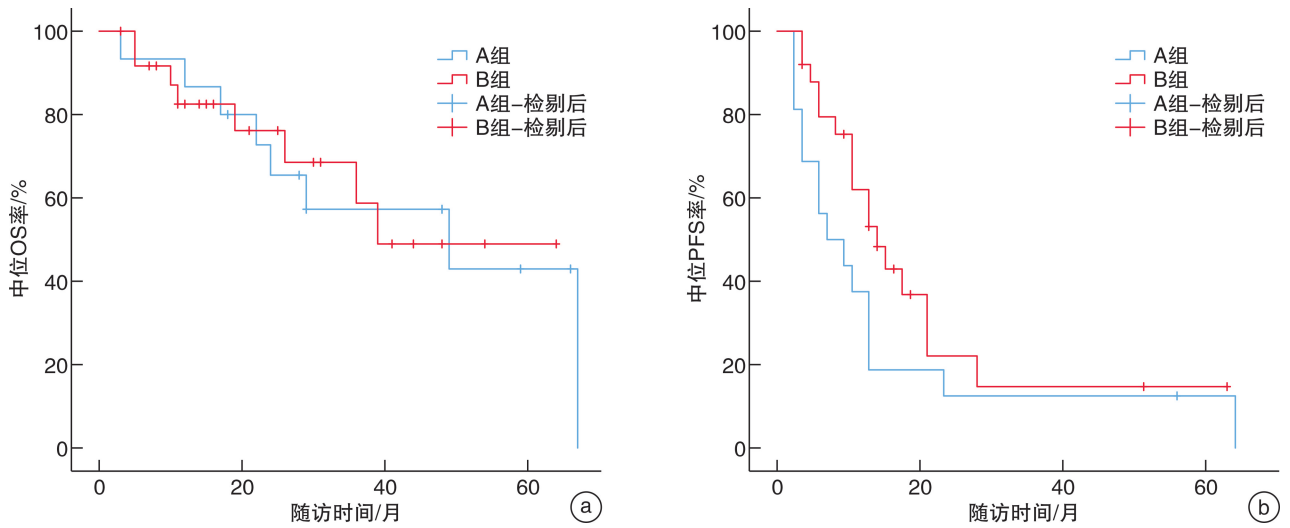
2 结果

2.1 疗效分析

所有患者均符合最终疗效评估标准(均已完成至少 3 个月的治疗)。61 例中位随访时间 24(12, 43)个月。A、B 组的中位 OS 分别为 39(26, 未达)个月、49(22, 67)个月,中位 PFS 分别为 6(3, 11)个月、13(9, 18)个月,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。A、B 组 2 年 OS 率分别为 66%、76%,5 年 OS 率分别为 38%、49%。亚组分析显示中位 OS 与原发灶切除(图 2)、疗程中使用阿昔替尼(图 3)、转移部位、病理为透明细胞癌存在相关性(表 2)。

2.2 安全性分析

总体不良反应率为 91.7%,最常见的不良反应为腹泻、疲乏、皮疹、肝功能异常、毛发颜色改变、手足综合征。8 例一线治疗单用靶向治疗药物患者出现 3~4 级不良反应,11 例靶向联合免疫治疗患者出现 3~4 级不良反应。主要 3~4 级不良反应为甲状腺功能减退、白细胞减少、肝功能损害、垂体功能减退、严重腹泻、肾上腺皮质功能减退。单用靶向药物治疗患者无 4 级不良反应,靶向联合治疗的 4 例患者出现 4 级不良反应,免疫相关性肺炎 1 例,免疫相关性肾炎 1 例,药物无法控制的高血压致脑出血 1 例,肝功能重度异常 1 例。这 4 例患者停止了治疗,停药后所有不良反应经对症治疗后均好转。



a: 中位 OS; b: 中位 PFS。

图 1 2 组 OS、PFS 比较

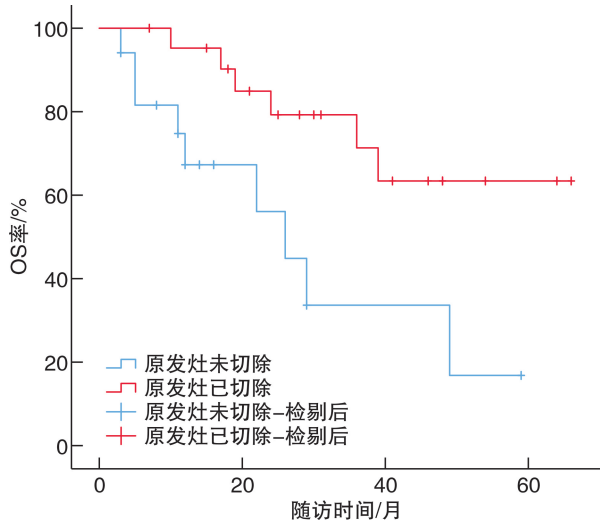


图 2 原发灶切除患者与未行原发灶切除患者 OS 比较

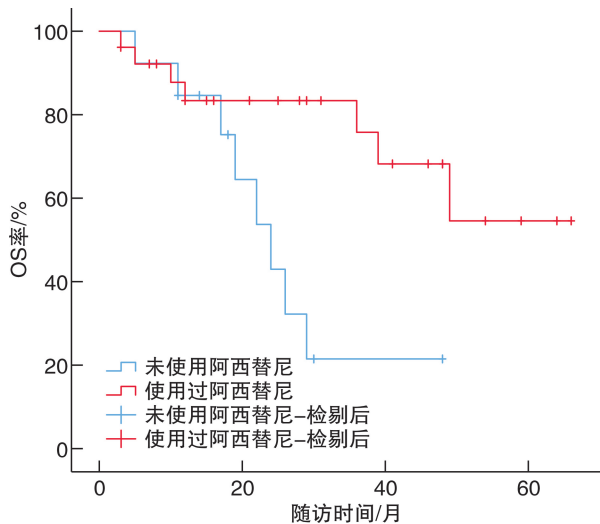


图 3 随访过程中未使用过阿昔替尼的患者与使用过阿昔替尼的患者 OS 比较

表 2 转移性肾癌患者临床病理资料与预后的亚组分析

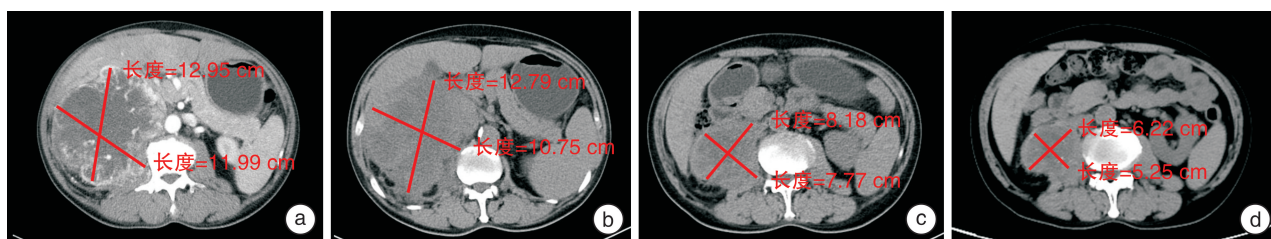
项目	中位 PFS/月	P 值	中位 OS/月	P 值
年龄		0.31		0.65
<60 岁	9		40	
≥60 岁	11		49	
病理类型		0.36		0.05
透明细胞癌	15		未达	
非透明细胞癌	10		49	
转移部位		0.21		0.02
肝/脑	9		29	
肺/骨/其他部位	13		49	
原发灶切除		0.28		0.01
是	11		未达	
否	11		24	
靶向药物为阿昔替尼		0.85		0.01
是	11		未达	
否	9		26	

3 讨论

在过去的 10 余年中,因为靶向药物的现世晚期肾癌患者的预后获得了极大的改善,OS 从细胞因子时代的 13 个月延长到了近 30 个月^[11-12],但晚期肾癌的靶向治疗仍存在较大的局限性,容易产生肿瘤耐药性,且 IMDC 高危人群和非透明细胞癌的获益并不明显^[12]。目前,VEGF 联合 ICI 或者双 ICI 联合治疗方案已逐渐成为晚期肾癌的标准治疗方案,一项Ⅲ期临床研究对比了帕博利珠单抗联合阿昔替尼与舒尼替尼单药治疗晚期肾癌的疗效,发现联合用药组能显著延长患者的 PFS 和 OS,同时也显著提高了患者的 ORR(59.3% vs 35.7%)^[13]。并且多项研究均发现 ICI 联合组较靶向单药组,在

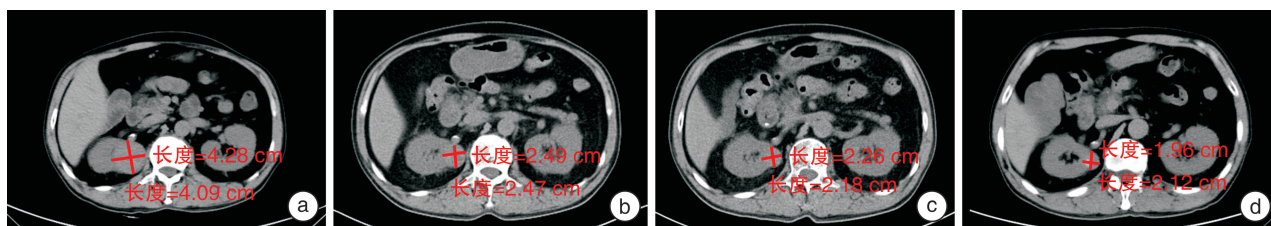
ORR、PFS 和 OS 上均有不同程度的获益^[4,13-16]。本研究所有患者在疗程中均接受过靶向联合免疫治疗方案,中位 OS 达到 49(22,67)个月,2 年生存率 71%,5 年生存率 43%,除此之外靶向联合免疫治疗的用药时机仍是急需解决的问题,本研究中一线靶向联合免疫治疗的中位 PFS 达到 13 个月,相较于一线单用抗血管生成治疗为主的靶向药物治疗的中位 PFS(6 个月)有显著提高,提示尽早联合治疗可能改善 mRCC 预后,并且后续序贯使用其他治疗方法,靶向治疗的中位 OS 达到了 49 个月。在亚组分析中发现原发灶切除患者在治疗过程中有更好的中位 OS(24 个月 vs 49 个月)。且治疗过程中发现阿昔替尼似乎较其他靶向药物有更高的中位 OS(26 个月 vs 39 个月)。本研究中 4 级不良反应发生较低,仅 4 例患者因不能耐受停药。4 例停药患者,平均年龄 62 岁,均为男性。总体中位用药时间为 7 个月,总体中位停药时间为 12 个月,1 例 SD 患者肿瘤较停药时显著缩小达到 PR(肿瘤最长直径之和缩小达到 51%)(图 4),1 例 PR 患者

仍维持 PR(肿瘤仍继续缩小)(图 5),2 例患者停药 8 个月后出现 PD(图 6、7)。不同于靶向药物,一些研究显示免疫检查点抑制剂具有应答持久的特性,给患者带来了显著的疗效优势。但目前除了出现 PD、不能耐受的免疫治疗相关毒副作用或死亡外,ICI 的使用时长尚无统一的标准。在 KEYNOTE-001 研究中 107 例转移性黑色素瘤的患者在治疗获得完全缓解时,有 67 例选择了停止治疗,并且在停药中位时间达 22 个月后仍有近 90% 保持完全缓解^[17],这提示当达到完全缓解后或许可考虑暂停用药。另在 KEYNOTE-010 研究中有 79 例非小细胞肺癌患者完成了 35 周期的治疗后主动停药,其中 48 例仍持续有效,同时 14 例进展的患者接受了同种药物再治疗,6 例再次取得 PR^[18]。这些研究提示免疫药物在停药后仍能持续发挥抗肿瘤疗效,并且肿瘤复发进展后,重新接受同类药物治疗依然有不错的疗效。如何平衡疗效与不良反应之间的关系,合理选择免疫治疗的治疗时间和停药时机是一个值得探讨的问题。



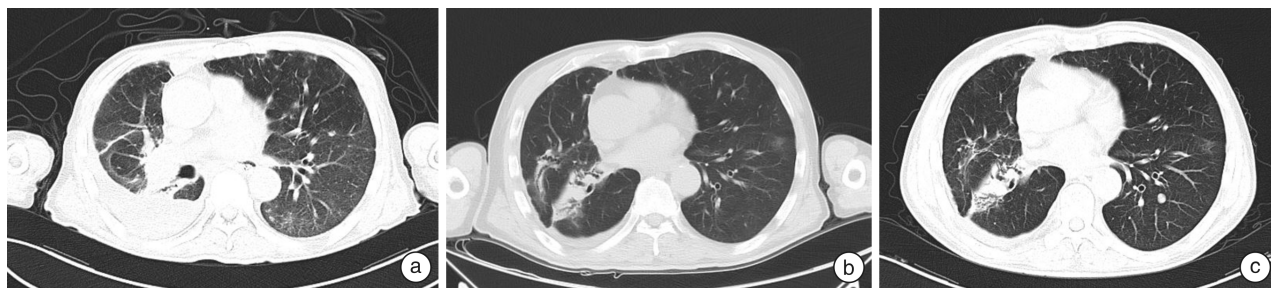
a: 治疗前; b: 治疗 7 个月; c: 停止治疗 6 个月; d: 停止治疗 13 个月(肿瘤最长直径之和较停药时缩小达到 51%)。

图 4 1 例疗效为 SD 的患者治疗前后及停药后腹部 CT 检查



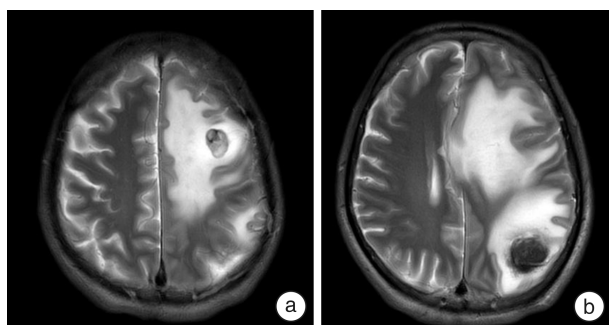
a: 治疗前; b: 治疗 7 个月; c: 停止治疗 6 个月; d: 停止治疗 12 个月(肿瘤仍持续缩小)。

图 5 1 例疗效为 PR 的患者治疗前后及停药后腹部 CT 检查



a: 停药时; b: 停止治疗 5 个月; c: 停止治疗 8 个月(新发肺转移灶)。

图 6 1 例疗效为 PR 的患者治疗停药前后胸部 CT 检查



a:新发转移;b:新发转移伴出血。

图 7 1 例疗效为 PR 的患者停药 8 个月颅脑 MRI 检查提示新发脑部转移灶并脑出血

综上所述,针对 mRCC 患者早期靶向联合免疫治疗方案在 PFS 和 OS 方面要优于一线单纯靶向治疗方案,原发灶切除、使用阿昔替尼可能有利于改善患者预后,但本研究为单中心的 mRCC 患者诊疗数据回顾性分析,患者管理存在较大差异,在随访干预方面难以统一,需要大样本、多中心、前瞻性研究来验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1):CD001425.
- [2] Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2 and interferon Alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German cooperative renal carcinoma chemoimmunotherapy group (DGCIN) [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7): 1188-1194.
- [3] Kumar R, Kapoor A. Current management of metastatic renal cell carcinoma: evolving new therapies [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2017, 11(3): 231-237.
- [4] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10): 1370-1385.
- [5] 王荀, 郑军华, 翟炜. EAU 2024 热点速递: 肾细胞瘤的临床研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(6): 544-546, 550.
- [6] Desai J, Deva S, Lee JS, et al. Phase IA/IB study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000453.
- [7] Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium [J]. Eur J Cancer, 2016, 65: 102-108.
- [8] Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 109.
- [9] Chowdhury S, Infante JR, Hawkins R, et al. A phase I / II study to assess the safety and efficacy of pazopanib and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced renal cell carcinoma [J]. Clin Genitourin Cancer, 2021, 19(5): 434-446.
- [10] Lu XL, Gu WJ, Shi GH, et al. Pazopanib together with 6-8 cycles of sintilimab followed by single use of pazopanib in the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(5): 2078-2083.
- [11] Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions [J]. Eur Urol, 2019, 75(1): 100-110.
- [12] Mattei J, da Silva RD, Sehrt D, et al. Targeted therapy in metastatic renal carcinoma [J]. Cancer Lett, 2014, 343(2): 156-160.
- [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] Osanto S, van der Hulle T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience [J]. Ther Adv Urol, 2018, 10(3): 109-123.
- [15] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(14): 1277-1290.
- [16] Flippot R, Escudier B, Albiges L. Immune checkpoint inhibitors: toward new paradigms in renal cell carcinoma [J]. Drugs, 2018, 78(14): 1443-1457.
- [17] Xu WX, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer [J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(3): 137-150.
- [18] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1580-1590.

(收稿日期: 2024-09-09)