

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.005

· 临床研究 ·

基于PD-1/PD-L1抑制剂联合疗法对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌安全性和有效性的Meta分析

方跃华, 周晓燕, 林琴, 林志冰, 林雨虹(福建医科大学附属福州市第一医院 检验科, 福建 福州 350009)

[摘要] **目的:** 系统评价基于PD-1/PD-L1抑制剂的免疫联合治疗(以下称“免疫联合治疗”)对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌(RCC)的安全性和有效性。**方法:** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library及中国知网(CNKI)数据库, 收集国内外公开发表的免疫联合治疗对比舒尼替尼应用于晚期RCC的随机对照试验(RCT), 检索时间均为自建库时间至2022年10月。由两名研究者独立评价纳入研究的质量、提取资料并交叉核对, 采用StataMP16.0软件进行Meta分析。**结果:** 共纳入6项RCT, Meta分析结果显示, (1)有效性: 与舒尼替尼相比, 免疫联合治疗显著提高了晚期RCC患者的总生存期[OS, $HR=0.74$, 95% $CI(0.67, 0.80)$, $P<0.01$]和无进展生存期[PFS, $HR=0.66$, 95% $CI(0.51, 0.81)$, $P<0.01$]; (2)安全性: 两治疗组均有较高的不良反应(AE)发生率, 差异无统计学意义。但免疫联合治疗组发生皮肤及内分泌系统AE显著高于舒尼替尼治疗组, 而血液系统相关AE则明显低于舒尼替尼治疗组; (3)以1%为临界点, 免疫联合治疗组的RCC患者, 无论是PD-L1阳性或阴性的, 其OS和PFS均高于舒尼替尼组。**结论:** 免疫联合治疗可显著延长晚期RCC患者的OS和PFS, 但不同系统发生AE有差异, 且RCC患者PD-L1表达状态(1%为临界点)并不影响免疫联合治疗的获益。

[关键词] PD-1; PD-L1; 肾细胞癌; 不良反应; 舒尼替尼

[中图分类号] R737.11; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0393-08

Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors-based immunocombination therapy versus sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma: a Meta-analysis

FANG Yuehua, ZHOU Xiaoyan, LIN Qin, LIN Zhibing, LIN Yuhong (Laboratory Department, Fuzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350009, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitor-based immunotherapy (hereinafter referred to as "combination immunotherapy") compared with sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). **Methods:** Databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, and CNKI were searched from the date of their establishment to October 2022 to collect the randomized controlled trials (RCTs) of combination immunotherapy versus sunitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). Two reviewers independently evaluated the quality of included studies, extracted data, and cross-checked the information. Meta-analysis was performed using StataMP16.0 software. **Results:** A total of 6 RCTs were included. The results of the Meta-analysis showed that: (1) Effectiveness. Compared to sunitinib, combination immunotherapy significantly improved overall survival ($HR=0.74$, 95% $CI [0.67, 0.80]$, $P<0.01$) and progression-free survival ($HR=0.66$, 95% $CI [0.51, 0.81]$, $P<0.01$) in patients with advanced RCC. (2) Safety. Both groups had comparatively high incidences of adverse events (AEs) but the difference was not significant between the two arms. However, the AEs of the skin and endocrine system in the combination immunotherapy arm were significantly higher than those of the sunitinib arm, while the AEs of the blood system were significantly lower than those of the sunitinib arm. (3) No matter the expression of PD-L1 in RCC patients was negative or positive (1% as the Cut-off value), the OS and PFS of patients treated with combination immunotherapy were higher than those treated with sunitinib. **Conclusion:** Combined immunotherapy can significantly prolong the OS and PFS of patients with advanced RCC, but the incidence of AEs in different systems is different, and the expression of PD-L1 in RCC patients (with 1% as the Cut-off value) does not affect the benefit of combination immunotherapy.

[Key words] PD-1; PD-L1; renal cell carcinoma (RCC); adverse event (AE); sunitinib

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(5): 393-400. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.005]

[基金项目] 福州市科技计划项目(No. 2021-S-171); 福建医科大学启航基金课题(No. 2020QH1259)

[作者简介] 方跃华(1974—), 女, 本科, 主管检验技师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: 838120392@qq.com

[通信作者] 林雨虹, E-mail: hongzai1226@foxmail.com

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是起源于肾小管上皮,以VHL基因缺失为主要特征的泌尿系统恶性肿瘤^[1-2]。VHL-HIF-VEGF的通路异常激活导致血管生成增加是晚期RCC发生扩散或转移的重要分子机制,而靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是其标准一线或二线治疗药物^[1-3]。以舒尼替尼为代表的TKI是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制VEGFR2、VEGFR3以及PDGFR- β 等的表达抑制肿瘤血管生成和诱导肿瘤细胞凋亡,被美国FDA批准用于晚期RCC的一线治疗。在一项涉及既往未治疗患者的大型随机3期临床试验中,舒尼替尼的客观缓解率(objective response rate, ORR)可达25%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为9.5个月,中位总生存期(overall survival, OS)为29.3个月^[4-6]。作为肿瘤治疗领域的后起之秀,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)也已陆续获批应用于晚期RCC患者一线或作为补充治疗方式之一,单药或与其他抗癌药物的联合治疗方案在晚期RCC中表现出明显的抗肿瘤效应,治疗前景广阔,并在美国国立综合癌症网络(NCCN)中被推荐为晚期RCC的二线治疗,联合方案主要为PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向药物治疗或与抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂的双免疫联合疗法^[3, 7-9]。目前已被美国FDA批准用于治疗晚期RCC的药物主要有TKI、mTOR抑制剂及ICI三大类近十余种治疗方案^[10-18]。免疫联合治疗与舒尼替尼治疗晚期RCC有效性和安

全性间的差异目前尚未明确,为此,本课题组检索相关的文献及数据进行Meta分析,本研究纳入免疫联合治疗对比舒尼替尼的最新一线,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),其中包括统计学上显著的OS和PFS获益的相关研究^[14, 19-20]。此外,本研究还探讨不同治疗方式发生不良反应(adverse event, AE)的风险的差异,在探讨疗效的同时对比两种治疗策略的使用导致患者发生毒副反应风险的高低,以期为晚期RCC患者临床个体化治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 文献资料

检索Pubmed、Embase、Cochrane Library和CNKI数据库,搜索免疫联合治疗对比舒尼替尼治疗晚期RCC的RCT文章。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准(1)纳入人群:经病理证实为RCC患者;(2)研究类型:RCT;(3)干预措施:免疫联合治疗对比舒尼替尼治疗RCC;(4)结局指标:OS、PFS及AE。

1.2.2 排除标准(1)未设立对照组;(2)重复性研究;(3)非随机对照试验;(4)结局指标不相关。

1.3 文献检索策略

计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane Library以及CNKI数据库,检索时间为各数据库建库时间至2022年10月,语言限定为英文和中文。以PubMed为例,其具体检索策略见表1。

表1 PubMed检索策略

序号	检索策略
1	Pembrolizumab[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract] OR Cemiplimab[Title/Abstract] OR Camrelizumab [Title/Abstract] OR Sintilimab[Title/Abstract] OR Tislelizumab[Title/Abstract] OR Toripalimab[Title/Abstract] OR PD-1 inhibitor[MeSH Terms]
2	Atezolizumab[Title/Abstract] OR Durvalumab[Title/Abstract] OR Avelumab[Title/Abstract] OR Sugemalimab [Title/Abstract] OR PD-L1 inhibitor [MeSH Terms]
3	renal cell carcinoma OR renal cell cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer
4	randomized, controlled trial [MeSH Terms] OR randomized controlled trial [Title/Abstract]
5	Metastatic OR advanced
6	(策略1 OR 策略2)AND策略3 AND策略4 AND策略5

1.4 资料提取

文献数据分别由2位评价员交叉核对,意见不统一时由第3位评价员决定是否纳入。提取的数据包括:(1)基本信息,如研究名称、作者姓名、发表年份

等;(2)试验设计细节,包括两组患者的基本情况、免疫抑制剂使用剂量、时间及人数等;(3)干预措施细节、随访时间、死亡及退组情况;(4)结局测量指标:AE、PFS、OS、HR及95% CI等。

1.5 统计学处理

采用StataMP16.0软件进行数据分析,根据纳入数据的不同选用相应的计算模型(OS、PFS采用Generic Inverse Variance, AE采用Dichotomous),采用卡方检验对各纳入研究进行异质性检验;若异质性较小($P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;若异质性较大($P\leq 0.1$ 且 $I^2>50\%$),采用随机效应模型进行分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献搜索结果

共检出2 848篇文献,筛选并排除重复报道、综述、个案报道、主题无关等文献,对剩余文献严格按照上述纳入与排除标准进行全文检索,最终共纳入6项研究10篇文章^[11-15, 18-22],所有文章均为英文文献,涉及5 121例患者,具体检索筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究的一般特征

纳入的6项研究^[11-15, 18-22]均在不同的时间点对OS及PFS进行了报道,除IMmotion151^[11, 18]研究外均报

道了治疗过程中的AE发生的具体人数。所有纳入RCT基本资料见表2。各项研究均提及随机分配,并描述退出、失访原因,所有研究均描述了纳入样本的具体标准以及具体的诊疗方案。

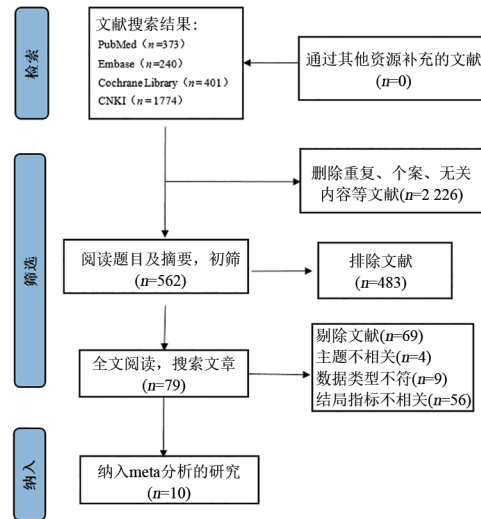


图1 文献筛选流程及结果

表2 纳入研究的基本特征

临床研究	临床分期	治疗组	对照组	病例数 (干预组/ 对照组)	结局指标	中位随访 时间/月	纳入研究人群	参考文献
CheckMate 214	3	纳武利尤单抗+ 伊匹木单抗	舒尼替尼	550/546	PFS/OS/AE	67.7	晚期RCC患者	[15, 19]
IMmotion151	3	阿特殊单抗+ 贝伐珠单抗	舒尼替尼	454/461	PFS/OS	40	未经治疗晚期RCC患者	[11, 17]
JAVELIN Renal 101	3	阿维鲁单抗+ 阿西替尼	舒尼替尼	442/444	PFS/OS/AE	19	晚期RCC患者	[13, 21]
KEYNOTE-426	3	帕博利珠单抗+ 阿西替尼	舒尼替尼	432/429	PFS/OS/AE	30.6	未经治疗晚期RCC患者	[12, 20]
CheckMate 9ER	3	纳武利尤单抗+ 卡博替尼	舒尼替尼	323/328	PFS/OS/AE	23.5	未经治疗晚期RCC患者	[14]
CLEAR	3	帕博利珠单抗+ 仑伐替尼	舒尼替尼	355/357	PFS/OS/AE	26.6	未经全身治疗晚期RCC患者	[22]

2.3 纳入研究的质量评价

对纳入的6项研究采用改良版Jadad评分量表进

行了质量评价,评价标准为:0~3分为质量低,4~7分为质量高(表3)。

表3 纳入研究的改良版Jadad评分及评价

临床研究	随机化序列产生	分配隐藏	双盲	退出与失访	Jadad评分	等级
CheckMate 214 ^[15, 19]	2	2	0	2	6	高
IMmotion151 ^[11, 18]	2	2	0	2	6	高
JAVELIN Renal 101 ^[13, 21]	1	2	0	2	5	高
KEYNOTE-426 ^[12, 20]	1	2	0	2	5	高
CheckMate 9ER ^[14]	1	2	0	2	5	高
CLEAR ^[22]	1	2	0	2	5	高

2.4 免疫联合治疗显著延长了RCC患者的OS和PFS

纳入6项研究^[11-12, 14, 18-20, 22]对纳入人群的OS及PFS进行了报道, 共计5 121例晚期RCC患者(其中免疫联合治疗2 556例, 舒尼替尼组2 565例)。Meta分析

结果显示: 与舒尼替尼相比, 免疫联合治疗显著延长了患者的OS[HR=0.74, 95% CI (0.67, 0.80), P<0.01]和PFS[HR=0.66, 95% CI (0.51, 0.81), P<0.01], 差异有统计学意义(图2, 3)。

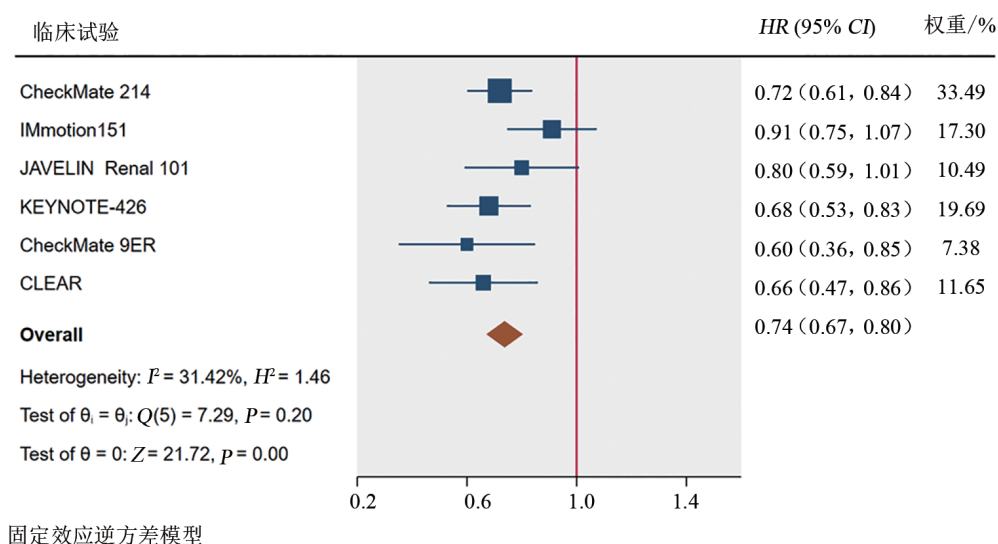


图2 免疫联合治疗对比舒尼替尼治疗晚期RCC患者的OS

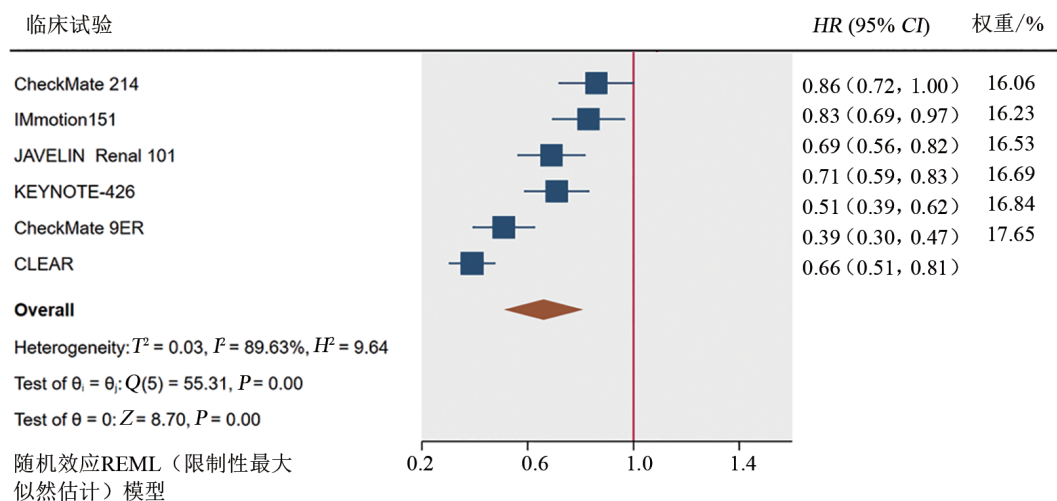


图3 免疫联合治疗对比舒尼替尼治疗晚期RCC患者的PFS

2.5 两治疗组患者发生AE的Meta分析结果

5项研究^[13-15, 20, 22]均报道了AE的发生, 共计4 141例(其中免疫联合治疗2 082例, 舒尼替尼组2 059例)。AE的等级主要以1~2级为主, 3~4级报道较少, 除一般AE外, 还累及了消化系统、内分泌及血液系统等。Meta分析结果显示: (1)两个治疗组发生不限级的总AE之间的差异无统计学意义[OR=0.94, 95% CI (0.37, 2.40), P=0.72], 但免疫联合治疗组患者较舒尼替尼组发生甲状腺功能亢进、脂肪酶增加、味觉障碍、皮疹和瘙痒的概率更高, 而

舒尼替尼组中发生更多血液系统的AE(包括贫血、血小板计数降低、血小板减少症、中性粒细胞减少、中性粒细胞计数降低及白细胞计数降低)。(2)两个治疗组总的3~4级AE[OR=1.06, 95% CI (0.69, 1.63), P=0.77]发生情况之间差异无统计学意义, 但免疫联合治疗组较舒尼替尼组发生严重皮疹、食欲减低及脂肪酶升高的概率更高, 而舒尼替尼组中发生更多血液系统严重的AE, 与不限级AE的结果一致, 表现出明显的血液系统毒性(表4.5)。

表4 任何级别AE发生率的Meta分析结果

AE类型	研究数量	干预组/对照组 (n/n)	效应模型	OR(95% CI)	P	异质性I ² (%)
不限级AE总数	5	2 082/2 059	R	0.94(0.37, 2.40)	0.72	63.91
疲劳	5	2 082/2 059	R	0.87(0.70, 1.08)	0.36	66.35
食欲减低	5	2 082/2 059	R	0.95(0.62, 1.45)	0.54	88.78
呕吐	5	2 082/2 059	R	0.83(0.58, 1.18)	0.31	78.80
恶心	5	2 082/2 059	R	0.74(0.53, 1.02)	0.07	83.00
消化不良	4	1 730/1 719	R	0.35(0.14, 0.87)	0.02	93.00
腹泻	5	2 082/2 059	R	1.23(0.64, 2.37)	0.53	96.29
高血压	5	2 082/2 059	R	0.62(0.15, 2.62)	0.52	99
皮疹	5	2 082/2 059	R	1.88(1.39, 2.54)	<0.000 1	65.62
瘙痒	4	1 730/1 719	F	3.62(2.88, 4.54)	<0.000 1	15.46
手-足综合征	5	2 082/2 059	R	0.35(0.07, 1.75)	0.20	99.10
甲亢	2	749/745	F	3.69(2.33, 5.84)	<0.000 1	0
甲减	5	2 082/2 059	R	1.31(0.78, 2.20)	0.31	92.57
贫血	4	1 730/1 719	R	0.28(0.16, 0.49)	<0.000 1	82.28
血小板计数降低	2	749/745	F	0.21(0.14, 0.30)	<0.000 1	0.39
血小板减少症	4	1 730/1 719	R	0.13(0.10, 0.17)	<0.000 1	88.32
中性粒细胞计数降低	2	863/864	F	0.05(0.02, 0.20)	<0.000 1	38.9
中性粒细胞减少症	3	1 183/1 184	R	0.11(0.04, 0.28)	<0.000 1	80.02
白细胞计数降低	2	863/864	F	0.08(0.04, 0.16)	<0.000 1	34.20
脂肪酶升高	2	867/855	F	1.56(1.18, 2.06)	<0.000 1	0
味觉障碍	4	1 653/1 634	R	0.33(0.16, 0.68)	0.02	94.10

R: 随机模型; F: 固定模型

表5 3~4级AE发生率的Meta分析结果

AE分类	研究数量	干预组/对照组 (n/n)	效应模型	OR(95% CI)	P	异质性I ² (%)
3~4级AE总数	5	2 082/2 059	R	1.06(0.69, 1.63)	0.77	90.13
疲劳	5	2 082/2 059	F	0.62(0.46, 0.83)	<0.000 1	20.88
食欲减低	5	2 082/2 059	F	2.25(1.32, 3.82)	<0.000 1	0
呕吐	5	2 082/2 059	R	1.47(0.55~3.97)	0.45	67.37
恶心	5	2 082/2 059	F	1.34(0.75, 2.39)	0.33	8.34
消化不良	NA	NA	NA	NA	NA	NA
腹泻	5	2 082/2 059	R	1.63(1.05, 2.52)	0.03	61.16
高血压	5	2 082/2 059	R	0.69(0.18, 2.58)	0.58	98.04
皮疹	5	2 082/2 059	F	4.41(1.94, 10.04)	<0.000 1	42.91
瘙痒	4	1 730/1 719	F	3.48(0.72, 16.79)	0.12	0
手-足综合征	5	2 082/2 059	F	0.67(0.51, 0.89)	0.01	80.13
甲亢	2	749/745	F	7.02(0.86, 57.19)	0.07	0
甲减	5	2 082/2 059	F	2.97(0.95, 9.22)	0.05	0
贫血	4	1 730/1 719	F	0.17(0.07, 0.43)	<0.000 1	54.63
血小板计数降低	2	749/745	F	0.04(0.01, 0.15)	<0.000 1	0
血小板减少症	4	1 730/1 719	F	0.04(0.02, 0.11)	<0.000 1	0
中性粒细胞计数降低	2	863/864	F	0.06(0.02, 0.15)	<0.000 1	11.5
中性粒细胞减少症	3	1 183/1 184	F	0.03(0.01, 0.13)	<0.000 1	0
白细胞计数降低	2	863/864	F	0.03(0.00, 0.20)	<0.000 1	0
脂肪酶升高	2	867/855	F	1.55(1.07, 2.24)	0.02	0
味觉障碍	3	1 328/1 300	F	0.98(0.20, 4.85)	0.98	0

NA: 无报道

2.6 PD-L1的表达状态与不同治疗策略患者OS间的差异

以1%为临界点共筛选出3个研究^[12,14,21],根据纳入人群的PD-L1表达状态分别报道了两个人群的OS,共计2 825例(免疫联合组1 223例,舒尼替尼组

1 062例)。与舒尼替尼组相比,PD-L1≥1%的RCC患者采用免疫联合治疗延长了患者的OS[HR=0.71, 95% CI (0.48, 0.93), P<0.01],而PD-L1阴性也与RCC患者更好的OS[HR=0.57,95% CI (0.41, 0.73), P<0.01]相关(见图4)。

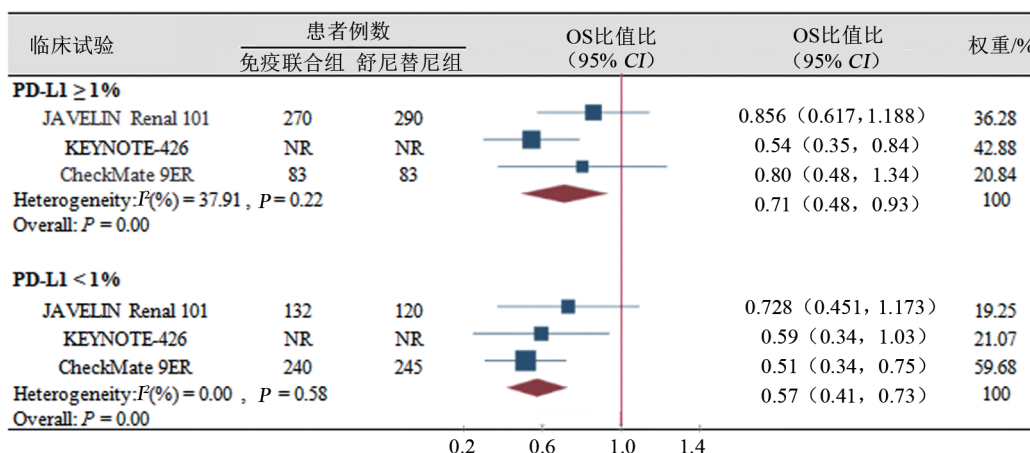


图4 晚期RCC中免疫联合治疗对比舒尼替尼的PFS

2.7 PD-L1的表达状态与不同治疗策略患者PFS间的差异

共4个研究^[12,14,21-22]根据纳入人群的PD-L1表达状态分别报道了两个人群的PFS,共计2 726人(免疫联合组1 449例,舒尼替尼组1 277例)。与舒尼替尼组

患者相比,无论RCC患者PD-L1≥1%或PD-L1<1%,采用免疫联合治疗均延长了患者的PFS[HR=0.54, 95% CI (0.46, 0.63), P<0.01]; HR=0.55, 95% CI (0.45, 0.64), P<0.01](图5)。

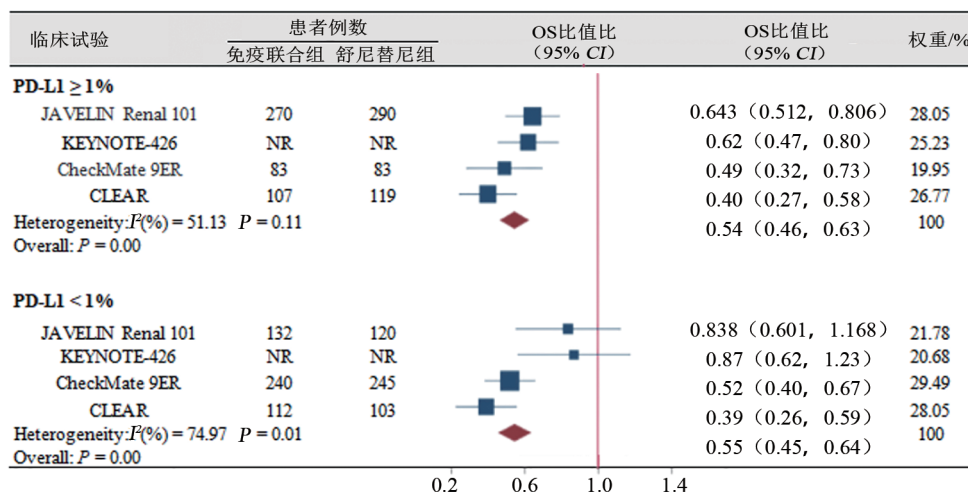


图5 晚期RCC中免疫联合治疗对比舒尼替尼的PFS

3 讨论

作为泌尿系统的常见恶性肿瘤,RCC的发病率逐年上升^[23]。局灶性的RCC治疗以手术为主,然而由于RCC发病较为隐匿,早期筛查检出率较低并伴有较高的转移率,使得大部分患者发现时已处于中晚期,错过了手术治疗的最佳时机,治疗手段极其有

限^[24]。分子靶向疗法及ICI药物的应用提高了晚期RCC患者的整体生存率,在RCC的系统治疗中发挥了关键性作用^[25]。在肿瘤个体化精准治疗和多线治疗的大背景下,选择合适的治疗方式用以实现疗效最大化是RCC临床治疗亟待解决的问题,这要求循证医学对不同患者进行评估疗效差异的同时,权衡患者对药物产生的AE的耐受性。为了分析ICI免疫

联合治疗对比TKI单药在晚期RCC患者中的有效性和安全性,本文进行了相关的系统分析。

本文共纳入6项研究10篇文献,共涉及5 121 (2 556/2 565)例患者,所有RCT经改良版Jadad量表评价后均为高质量,干预组为包含PD-1/PD-L1抑制剂的免疫联合治疗,对照组为舒尼替尼治疗组。Meta分析结果显示:(1)与舒尼替尼相比,ICI免疫联合治疗显著延长了患者的OS和PFS,差异具有统计学意义。(2)免疫联合治疗组与舒尼替尼组发生AE的概率均较高,其中不限级别的分别达到了97.46%和98.47%,而3~4级的AE也分别高达65.94%和68.48%,两组间总的发病率并无明显差异。而亚组分析显示,在不限级的AE中,免疫联合治疗组较舒尼替尼发生甲状腺功能亢进、脂肪酶增加、味觉障碍及涉及皮肤的皮疹和瘙痒概率更高,而血液系统AE(包括贫血、血小板计数降低、血小板减少症、中性粒细胞减少、中性粒细胞计数降低及白细胞计数降低等)在舒尼替尼组中发病率更高。3~4级的AE中,免疫联合治疗组发生严重的皮疹、食欲减低及脂肪酶升高较舒尼替尼组明显增加,而严重的疲乏及血液系统严重AE则发生率明显减低。尽管纳入的研究中绝大多数报道的是低级别事件,但舒尼替尼组以血液系统为主的高级别AE在临床中应格外注意并进行动态监测和早期干预。(3)与舒尼替尼组患者相比,采用免疫联合治疗的PD-L1 \geq 1%及PD-L1 $<$ 1%的RCC患者均与更好的OS和PFS相关。

晚期RCC患者的一线药物的选择及联合方案越来越丰富的同时,也给临床医生的选择带来了一定的挑战,除延长患者的生存期外,药物的AE及患者的耐受程度也应当考虑在内。在本次研究中,ICI治疗导致的AE主要表现为肠道习惯的改变、疲劳、皮疹、腹泻、食欲减低及相对特殊的内分泌系统毒性等,这些AE的发生可能与ICI的应用导致的免疫细胞过度活化攻击机体组织细胞相关,累及面积较广。而舒尼替尼作为多靶点的药物,对Fms样的酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase, FLT3)具有较高的亲和力,靶向FLT3可导致骨髓抑制的发生,其血液系统总的AE发生率明显升高,3级以上血小板减少及中性粒细胞减少甚至可达14%~18%,因而对于基础骨髓储备功能较差的晚期RCC患者,对于舒尼替尼的选择及用药方案应谨慎^[26]。基于当前应用RCC治疗药物及联合方案的多样性,药物间的作用靶点不尽相同,AE谱存在一定的差异,临床治疗方案的选择应将患者的基础状态以及所选药物潜在可能导致的AE考虑在内,以便选择有效性及安全性均较合适的治疗方案。

此外,本研究仍然存在一定的局限性:(1)课题组的初衷是探讨ICI免疫联合治疗对比TKI单药治疗RCC疗效及安全性的差异,一线应用于RCC的TKI除舒尼替尼外,还包括了培唑帕尼及卡博替尼,遗憾的是搜索纳入的数据对照组均为舒尼替尼,尚未有免疫联合治疗与其他TKI药物直接进行疗效对比的临床研究。(2)纳入的研究JAVELIN Renal 101^[13]、CheckMate 9ER^[14]及CLEAR^[22]随访时间较短($<$ 30个月),累积的死亡人数较少,可能导致其置信区间较大。(3)尽管本次研究的结果证实免疫联合治疗延长了OS及FPS,但存在一定异质性,受限于纳入文章的数量,无法对所有文章具体用药方案、RCC病理类型等差异进行亚组分析来验证这一结论的稳定性。(4)本文根据PD-L1的表达状态进行了不同人群获益情况的分析,其PD-L1表达的高低是以1%为临界点,结果表明两组人群均可从免疫联合治疗中获得更多的生存获益,但更高的截点的文章尚未见发表,因而PD-L1表达的高低能否作为疗效的标志物尚需更多的高质量文章进行探讨。(5)由于各个中心不同阶段发表的文献数据类型及项目有所不同,收集数据是根据合并数据的需要对不同阶段的数据进行整合分析,这导致部分文章最终结局指标与报道AE的时间点并非完全重叠的,二者的随访时间的差异可能会对最终结果产生一定的偏倚。

未来课题组将纳入更多的高质量临床研究,对本文数据进行更新和验证,在具体的用药方案、RCC的不同病理类型及随访时间上进行更细致的分析。此外,关注新的亚组分析模型的分组情况,如基于分子分型如血管生成情况、细胞周期增殖及免疫通路等的差异,精准定位靶向治疗和免疫联合治疗的优势人群并监测用药过程的毒副作用等,为临床的治疗策略提供更可靠的参考。

[参考文献]

- [1] CHOUERI T K, MOTZER R J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(4): 354-366. DOI: 10.1056/nejmra1601333.
- [2] ZARRABI K, FANG C H, WU S H. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 38 [2023-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5288948/>. DOI: 10.1186/s13045-016-0374-y.
- [3] MOTZER R J, JONASCH E, AGARWAL N, *et al.* Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2022, 20(1): 71-90. DOI: 10.6004/jncn.2022.0001.
- [4] HENG D Y, XIE W, REGAN M M, *et al.* Prognostic factors for overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC)

- treated with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents: results from a large multicenter study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15_suppl): 5041 [2023-02-17]. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5041. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5041.
- [5] HARA T, FUJIMOTO H, KONDO T, *et al.* Active heavy cigarette smoking is associated with poor survival in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma: sub-analysis of the multi-institutional national database of the Japanese Urological Association[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(12): 1162-1169. DOI: 10.1093/jco/hyx129.
- [6] MOTZER R J, BACIK J, MURPHY B A, *et al.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 289-296. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
- [7] VAISHAMPAYAN U, SCHÖFFSKI P, RAVAUD A, *et al.* Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase Ib results from the JAVELIN Solid Tumor trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 275 [2023-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6813090/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0746-2.
- [8] MCKAY R R, BOSSÉ D, CHOUEIRI T K. Evolving systemic treatment landscape for patients with advanced renal cell carcinoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018: JCO2018790253 [2023-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372392/>. DOI: 10.1200/jco.2018.79.0253.
- [9] HEIDEGGER I, PIRCHER A, PICHLER R. Targeting the tumor microenvironment in renal cell cancer biology and therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 490 [2023-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587703/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00490.
- [10] MOTZER R J, ESCUDIER B, OUDARD S, *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
- [11] RINI B I, MOTZER R J, POWLES T, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib for patients with untreated metastatic renal cell carcinoma and sarcomatoid features: a prespecified subgroup analysis of the IMmotion151 clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(5): 659-662. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.021.
- [12] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
- [13] MOTZER R J, PENKOV K, HAANEN J, *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1103-1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
- [14] CHOUEIRI T K, POWLES T, BUROTTO M, *et al.* Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 829-841. DOI: 10.1056/nejmoa2026982.
- [15] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J/OL]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277-1290[2023-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972549/>. DOI: 10.1056/nejmoa1712126.
- [16] PRUIS S L, AZIZ M I A, PEARCE F, *et al.* Cost-effectiveness analysis of sunitinib versus interferon- α for first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma in Singapore[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2019, 35(2): 126-133. DOI: 10.1017/S0266462319000059.
- [17] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404-2415. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8.
- [18] MOTZER R J, POWLES T, ATKINS M B, *et al.* Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 275-280. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5981.
- [19] MOTZER R J, MCDERMOTT D F, ESCUDIER B, *et al.* Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2022, 128(11): 2085-2097. DOI: 10.1002/cncr.34180.
- [20] POWLES T, PLIMACK E R, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8.
- [21] CHOUEIRI T K, MOTZER R J, RINI B I, *et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1030-1039. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
- [22] MOTZER R, ALEKSEEV B, RHA S Y, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1289-1300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
- [23] CAPITANIO U, BENSALAH K, BEX A, *et al.* Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1): 74-84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
- [24] BARATA P C, RINI B I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 507-524. DOI: 10.3322/caac.21411.
- [25] COLLI L M, MACHIELA M J, ZHANG H, *et al.* Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3666-3671. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3338.
- [26] 李长岭, 齐隽, 陈立军, 等. 晚期肾透明细胞癌一线靶向治疗的优化选择中国专家共识(2022)[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(5): 329-337. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.05.001.

[收稿日期] 2023-02-17

[修回日期] 2023-04-12

[本文编辑] 黄静怡