·新药注册与审评技术·

我国晚期肾细胞癌临床试验关注要点的考虑

夏　琳,宋媛媛,郝瑞敏,杨志敏
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　肾细胞癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,分子靶向药物显著提高了晚期肾细胞癌患者的生存时间,但整体治疗效果仍不理想,即使初期治疗有效的患者也终将产生耐药而进展,因此需要不断探索研究新的诊疗手段。近年来,免疫检查点抑制剂的应用给患者带来了新的希望,进一步延长了患者的生存期。本文从审评的角度阐述我国晚期肾细胞癌临床试验关注要点,以期为我国晚期肾细胞癌的新药研发提供参考。

[关键词]　晚期肾细胞癌;靶向治疗;免疫检查点抑制剂;临床试验关注要点
[中图分类号]　R979.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)10-0871-05

Consideration on key points of clinical trials for advanced renal cell carcinoma in China

XIA Lin, SONG Yuan-yuan, HAO Rui-min, YANG Zhi-min
(*Center for Drug Evaluation, China National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Renal cell carcinoma is a common type of urinary solid tumor. Targeted drugs have greatly improved the survival of patients with advanced renal cell carcinoma, but most patients will eventually develop drug resistance. Therefore, it is necessary to explore new treatment methods. In recent years, the application of immune checkpoint inhibitors has brought new hope to patients and further extended the survival time of patients. This article describes the key points of clinical trials for advanced renal cell carcinoma in China from the perspective of drug evaluation, aiming to provide a reference for the development of therapeutic drugs for renal cell carcinoma in China.

[**Key words**]　advanced renal cell carcinoma; targeted therapy; immune checkpoint inhibitor; clinical trial key points

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)为泌尿系统最常见的恶性肿瘤,晚期 RCC 对放疗和传统化疗不敏感,在过去的 10 年间,分子靶向药物在很大程度上改善了晚期 RCC 患者的预后,在全球范围内,共有 10 种分子靶向药物获批用于晚期 RCC 的治疗,包括:索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、卡博替尼、替沃扎尼、阿昔替尼、替西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗联合干扰素 α(IFNα)和仑伐替尼联合依维莫司,但大多数患者在靶向药物治疗一段时间后出现继发性耐药导致疾病进展。靶向治疗出现以前,细胞因子为代表的免疫治疗一度是晚期 RCC 的主要治疗手段,近年来,以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在抗肿瘤药物领域取得了突破性进展,再度吸引晚期 RCC 治疗领域的目光[1]。继 2015 年纳武利尤单抗单药获批用于晚期 RCC 二线治疗后,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗联合阿昔替尼和阿维鲁单抗联合阿昔替尼相继在国外批准用于晚期 RCC 一线治疗。尽管目前尚无免疫检查点抑制剂单药或联合治疗方案在我国获批晚期 RCC 适应证,但已有我国自主创新的免疫检查点抑制剂

[作者简介]　夏琳,女,主治医师,审评员,主要从事药品临床审评工作。联系电话:(010)85242691,E-mail:xialin@cde.org.cn。
[通讯作者]　杨志敏,女,主任药师,高级审评员,主要从事药品临床审评工作。联系电话:(010)85242698,E-mail:yangzhm@cde.org.cn。

在该领域开展临床试验,因此如何进行晚期 RCC 临床试验设计值得探讨。本文从审评角度阐述当前对晚期 RCC 注册研究的考虑,以期为我国晚期 RCC 治疗药物的临床研发提供参考。

1 晚期 RCC 治疗药物临床研发特点

1.1 全球晚期 RCC 治疗药物临床试验开展现状

截至 2020 年 7 月 9 日,按晚期 RCC 适应证检索,在 clinical trials (www. clinicaltrials. gov)平台上登记的晚期肾癌的临床试验约 900 多项正在开展中。将临床试验按试验分期整理后,显示早期临床试验(Ⅰ期和Ⅱ期)研究集中在生物标志物探索研究(如利用高通量检测手段在临床试验过程中筛选预后相关的生物标志物等)、新靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂早期探索研究(如 HIF-α 抑制剂等)、靶向药物之间联合的早期探索(如抗血管靶向药物联合抗 mTOR 通路靶向药物等)、免疫检查点抑制剂联合治疗性疫苗早期探索、免疫检查点抑制剂联合细胞因子早期探索研究(如免疫检查点抑制剂联合 IL-2 等);关键研究集中在免疫检查点抑制剂联合靶向药物(如特瑞普利单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼的Ⅲ期临床研究等)、免疫检查点抑制剂联合免疫药物(如纳武利尤单抗联合 NKTR-214 对比研究者选择的靶向治疗的Ⅲ期临床研究等)、新靶点靶向药物单药对比目前标准治疗的Ⅲ期随机对照临床试验(如 HIF-α 抑制剂对比依维莫司的Ⅲ期临床研究等)。可以看出,晚期 RCC 治疗药物的临床研发集中在新靶点药物的开发以及各种联合治疗模式探索上。

1.2 针对 RCC 异质性及克服耐药的新药研发

RCC 具有多药耐药性及生物学异质性,表现在分子水平上的时间和空间表达差异,这个特点增加了治疗的难度。随着对 RCC 分子机制认识的不断深入,透明细胞癌与希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau, *VHL*)基因突变密切相关,*VHL* 基因突变导致其功能缺失,使其下游缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)积聚,从而激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等蛋白过表达。除此之外,*PTEN* 以及 *TSC1/2* 等基因失活所引起的 PI3K/mTOR 信号通路异常在 RCC 发生发展中也十分重要,PI3K/mTOR 信号通路是调控 HIF-α 蛋白翻译的重要通路,其在 RCC 细胞中持续活化,促进肿瘤血管的生成[2]。另外,HIF-α 表达水平还受到 Ras-Raf-MARK 通路的调控。基于基础研究的深入,晚期 RCC 的药物研发和临床试验主要集中在多靶点多通道药物的选择和联合,目前获批靶向药物主要为针对 VEGF 通路和 mTOR 信号转导通路两大类。

靶向药物在临床应用中存在原发性耐药和继发性耐药的问题,约 30% 晚期 RCC 患者对分子靶向药物存在原发性耐药,即初始治疗就对靶向药物不敏感,而那些初治敏感的患者在接受治疗后约 6 ~ 12 个月后也会发展成为继发性耐药,极大地影响了靶向药物的疗效。目前对于靶向药物继发性耐药机制的研究发现,靶向药物的使用加剧肿瘤组织的乏氧状态,缺氧可使肿瘤细胞产生一系列改变,包括成血管旁路激活、代谢改变、微环境改变、转移性增加、miRNA 表达调整等。这些改变可促进肿瘤新生血管形成、肿瘤细胞增殖和转移,可使肿瘤细胞对缺氧耐受能力增加,从而产生继发性耐药[3]。因此,深入研究耐药机制,根据不同的耐药机制开发针对性的新药靶点是晚期 RCC 新药开发的思路之一。

1.3 免疫治疗晚期 RCC 精准人群研发模式的现状

RCC 组织周围浸润着大量的 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞和巨噬细胞等炎性细胞,使免疫治疗可能成为其有效的治疗手段。RCC 也是除了黑色素瘤以外,免疫治疗研究最为活跃的领域,免疫检查点抑制剂单药和联合治疗在晚期 RCC 研究中均有成功案例。但对于免疫治疗,PD-L1 的表达是否可作为获益人群筛选的生物标志物仍值得探讨。目前多项临床研究结果提示,PD-L1 的表达水平与患者接受免疫(联合)治疗的临床获益并无明显的相关性[4]。

Checkmate025 研究结果显示,纳武利尤单抗单药用于晚期 RCC 二、三线治疗中,无论 PD-L1 阴性与阳性表达患者均能从免疫治疗中获益[5]。而在一线治疗领域,无论是接受 PD-1 单抗(帕博利珠单抗)或是 PD-L1 单抗(阿替利珠单抗、阿维鲁单抗)联合血管靶向治疗,PD-L1 阳性人群和 PD-L1 阴性人群均可获益,获益程度无明显差异[6-8]。但在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗晚期 RCC 的 Checkmate214 研究中[9],776 例受试者进行了 PD-L1 表达的检测,根据 PD-L1 表达水平进行分层研究发现,PD-L1 ≥ 1% 的患者中联合治疗组优势更加明显,联合治疗组的客观缓解率(ORR)显著高于舒尼替尼对照组(58% vs 22%, $P < 0.001$),中位无进展生存期(PFS)延长了 16.9 个月(22.8 vs 5.9 个月,HR = 0.46, 95% CI 0.31 ~ 0.67)。而在 PD-L1

<1%的患者,免疫联合治疗组的 ORR 同样显著高于舒尼替尼对照组(37% vs 28%,$P=0.03$),但 PFS 比较差异无统计学意义(11.0 vs 10.4 个月,HR = 1.00,95% CI 0.80 ~ 1.26)。在 PD-L1 ≥5% 和 PD-L1 <5% 患者中也观察到了类似的趋势。因此,在晚期 RCC 免疫治疗中,PD-L1 表达与疗效的相关性可能因不同免疫联合方案而异。

对于免疫检查点抑制剂的研究结果进一步分析发现,尽管已被批准用于 RCC 的一线和二线治疗,但并非所有患者均能从接受免疫治疗中获益。此外,那些在其他类型的癌症中通常与免疫治疗应答或耐药相关的特征,在晚期肾透明细胞癌中的表现却并不如此。研究人员了收集了 592 个曾参与 PD-1 单抗药物临床试验的晚期 RCC 患者的肿瘤标本[10],使用全外显子组和 RNA 测序等方法,来揭示肿瘤的基因组变化以及与患者肿瘤对药物应答相关的其他因素,结果显示晚期 RCC 被 CD_8 T 细胞深度浸润,尽管是免疫学上的"热"肿瘤,但其对免疫检查点抑制剂的应答也不强烈。通过对肾脏肿瘤基因组变化的全面分析后,研究人员发现,肾脏肿瘤中缺乏突变的 *PBRM1* 基因,这种突变与 PD-1 阻断疗法的疗效相关。肾脏肿瘤中还具有大量的 9p21.3 染色体片段缺失,而该片段的缺失与 PD-1 阻断的不良预后相关,该研究结果提示 RCC 对于免疫治疗有着与其他肿瘤不一样的作用机制,需进一步进行探索研究。因此,通过更为广泛深入的生物标记物研究,寻找合适的生物标记物或标记物组合,从而选择精准人群开展临床试验,提高研发成功率,成为了下一步临床研发的任务。

2 晚期 RCC 临床研究关注要点

2.1 关注 RCC 本身疾病特征

在晚期 RCC 中,已有研究证实患者的肿瘤病理组织学和临床特征、实验室检查结果与患者的总生存期相关,将预后影响因素纳入不同的风险预测模型中,根据风险模型对患者进行风险分层和治疗选择的分类,从而达到预期的疗效。目前在晚期 RCC 中常用的预后风险预测模型包括纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)预后模型和国际晚期肾癌数据库联盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)标准[11-15],两者分别是基于细胞因子时代与靶向治疗时代回顾性研究数据完成的预后模型。

CheckMate214 研究[8]中,入组人群为 IMDC 预后风险模型评估为中高危的患者,采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗较舒尼替尼治疗可以显著改善生存,因此推荐中高危人群接受纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。Keynote426 研究[5]中,入组人群为 IMDC 预后风险模型评估为低中高危的患者,根据 IMDC 分层的亚组分析显示,IMDC 低危、中危、高危人群联合治疗的 HR 分别为 0.64,0.53 和 0.43。Checkmate025 研究[4]中,入组人群为 MSKCC 预后风险模型评估为中高危的患者,采用纳武利尤单抗单药治疗,根据 MSKCC 分层的亚组分析显示,MSKCC 评分为低、中、高人群纳武利尤单抗治疗的 HR 分别为 0.89,0.76 和 0.47。以上研究结果均提示,对中高危患者应用免疫治疗获益可能更加显著,而对于低危患者来说,靶向治疗仍然为主要的治疗手段。在晚期 RCC 的临床试验设计中需重视疾病特征,考虑预后因素的影响。

2.2 精准人群

在药物研发过程中,通过对疾病相关生物标志物的检测和监测,有助于了解药物干预对于疾病过程的影响,甚至帮助预测治疗结局,这对于指导药物研发和应用有重要意义。抗肿瘤药物的临床研究设计渐趋复杂和多样,可靠的生物标志物的发现可明显加速新产品的临床开发和应用。生物标志物可分为预后性生物标志物和预测性生物标志物。预测性生物标志物可以帮助判断一个特定的患者是否有可能对某种疗法或干预产生响应,从而识别出可迅速评价新疗法潜在获益的一个亚组进行临床试验,也可为临床治疗决策提供依据,实施个体化治疗。

在晚期 RCC 的免疫联合靶向药物治疗过程中,由于受靶向药物影响,单独免疫相关指标并不能准确用于人群的筛选,因此需进一步探索合适的预测性生物标志物。在 IMmotion151 研究[16]中,建立了一个反映血管生成状态和免疫状态的基因热图,基于血管生成、免疫相关基因的表达水平来定义不同的生物学亚组,包括血管生成信号高表达组、免疫相关基因(效应 T 细胞)高表达组等。结果显示,对于 PD-L1 阴性/血管生成高表达的患者,舒尼替尼较联合治疗显著提升了 PFS。该研究还发现,MSKCC 评分低危患者的血管生成基因表达更高,这可能是 MSKCC 低危患者接受靶向治疗效果更好的原因。JAVELIN Renal 101 研究中,对 720 份基线肿瘤标本的全转录组数据进行筛选可能具有预测价值的基

因,经初步筛选后,对于共表达的 306 个基因进行进一步筛选,筛选出一个含有 26 个基因的子集,在阿维鲁单抗联合阿昔替尼组中 26 基因表达大于中位值患者的 PFS 显著优于低于中位值的患者。

在既往对于免疫检查点抑制剂的生物标志物研究中,也发现了肿瘤突变负荷(TMB)、错配修复状态、基因表达谱(GEP)、肿瘤基因图谱(TCGA)分析、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和 PD-L2 等有可能成为免疫治疗预测的生物标志物[17]。未来在晚期 RCC 的免疫治疗临床试验中,是使用单一生物标志物,还是多种生物标志物联合进行疗效预测还有待进一步研究。

2.3 治疗模式探索

2.3.1 新的作用靶点 晚期 RCC 治疗仍有大量的新靶点和信号通路可待挖掘。已经明确 *VHL* 基因失活导致 HIF-2α 的泛素化降解障碍,进而引起 VEGF 的过表达,促进肿瘤发生,目前已上市的靶向药物主要针对 HIF-2α 下游的靶点,HIF 却因其自身结构为靶向药物的研发带来了巨大的挑战,但目前已有 HIF-2α 抑制剂进入临床试验,同时也在探索 HIF-2α 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联用的协同作用的可能性[18]。研究者也在不断探索新的 *VHL* 下游潜在靶点,已发现一种新的 *VHL* 靶标 ZHX2 通过调节核因子 B(NF-KB)信号传导来促进 RCC 肿瘤发生,可能成为治疗晚期 RCC 的新靶标[19]。此外,对 RCC 的继发性耐药机制进行深入研究,寻找全新的作用靶点,也为晚期 RCC 耐药后治疗提供新的方向,如耐药后换用新的靶向药物或联用不同靶点的药物等。除了免疫检查点抑制剂外,新的免疫治疗药物如肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞抑制剂和肿瘤疫苗等也可为晚期 RCC 治疗提供新的选择,但这些药物的抗肿瘤活性仍有待临床试验进一步验证[20]。

2.3.2 联合治疗 目前进入关键研究的晚期 RCC 的临床试验多为联合治疗模式,且多数集中在免疫检查点抑制剂联合抗血管靶向药物,尽管 PD-1/PD-L1 单抗联合阿昔替尼已有成功案例,也有纳武利尤单抗联合舒尼替尼因患者耐受性差导致研究提前终止的失败教训。同时我们也需要认识到 RCC 对于免疫应答有着自身特点,具有相同作用机制的不同药物开展联合治疗研究,需探索自身联合的数据,不能完全照搬已成功品种的经验。

不论何种方式的联合用药,在设计临床研究前需明确立题依据,包括:联合组方的合理性、联合剂量的合理性、联合给药方式的合理性(如不同药物间是序贯给药、同步给药或其中一个药物为维持给药等)以及在哪个治疗线数开展研究。进入关键研究前,需考虑自身联合用药研究的有效性和安全性数据的充分性。

RCC 联合治疗研究中常见以下几种组合模式:① 免疫联合靶向:除了目前常用的 PD-1/PD-L1 单抗与阿昔替尼的联用外,仍可探索免疫联合不同靶向药物的可行性。② 免疫联合免疫:可探索免疫检查点抑制剂联合新的免疫调节剂(如免疫检查点抑制剂联合细胞因子、免疫检查点抑制剂联合治疗性疫苗)。③ 靶向联合靶向:RCC 中存在多个互相重叠和互补的血管生成与肿瘤发生信号通路,可选择不同作用靶点的药物进行联合,同时阻滞 RCC 发生发展的多个节点,克服肿瘤细胞对单一靶向治疗产生的逃逸性耐药。

2.3.3 免疫联合治疗失败后的治疗探索 在免疫联合治疗耐药后,靶向治疗可能仍是可选择的治疗方案。陈娜等[20]报道一项回顾性研究分析了晚期 RCC 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败后应用靶向治疗的疗效,研究纳入了 32 例一线接受联合治疗的患者,既往分别接受了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(n = 20),纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(n = 10)和阿维鲁单抗联合阿昔替尼(n = 2),后续治疗包括阿昔替尼(n = 15)、培唑帕尼(n = 9)、舒尼替尼(n = 4)、卡博替尼(n = 3)和纳武利尤单抗(n = 1)。研究结果显示总体 ORR 为 27%,DCR 为 77%,患者一线治疗中位无进展生存期(mPFS)为 7.9 个月,二线靶向治疗 mPFS 为 7.9 个月(一线治疗为免疫检查点抑制剂联合靶向)或 9.3 个月(一线为纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)。Barata 等[21]研究纳入免疫治疗失败后应用靶向治疗的 56 例患者,主要包括卡博替尼(32%)、阿昔替尼(44%),另外 24% 患者选用舒尼替尼、依维莫司、培唑帕尼、替沃扎尼以及索拉非尼,应用卡博替尼的患者均为中高危,既往用过至少二线包含 PD-1/PD-L1 抑制剂的全身治疗。研究结果显示,接受卡博替尼治疗组的 ORR 为 41%,阿昔替尼组的 ORR 为 37%,不良反应可控,提示既往接受过免疫治疗后进展的患者应用卡博替尼或阿昔替尼仍然有效;而除卡博替尼和阿昔替尼以外的其他靶向药物治疗组无有效患者。在替沃扎尼的 TIVO-3 研究[22]中,入组患者既往至少 2 种方案治疗失

败,且大约26%的患者已接受了免疫检查点抑制剂治疗,初步结果显示免疫检查点抑制剂治疗后的患者使用替沃扎尼仍可获益。靶向药物在免疫联合治疗失败后的临床获益仍需要大样本的随机对照研究提供更为充分的循证医学证据。

3 小结

针对RCC治疗耐药、应答率有限等未满足的临床需求,开发联合治疗方案成为大势所趋。在联合治疗临床研究中,探索创新的联合治疗模式,充分利用生物标志物精准筛选人群,对提高研发成功率尤为重要。同时,合理利用创新的临床试验设计,如篮式、伞式、平台设计、适应性设计等,或将助力提升研发效率。在临床研发过程中,应鼓励研发企业与药品审评机构进行沟通交流,明确关键设计要点,共同探讨高效的研发路径。

[参 考 文 献]

[1] GILL DM, HAHN AW, HALE P, *et al*. Overview of current and future first-line systemic therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(1): 6.

[2] BRUGAROLAS J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1968 - 1976.

[3] 古亚楠, 周建成, 吴开杰. 肾癌靶向治疗耐药的生物学机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2583 - 2586.

[4] IACOVELLI R, NOLÈ F, VERRI E, *et al*. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis[J]. *Target Oncol*, 2016, 11(2): 143 - 148.

[5] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, *et al*. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803 - 1813.

[6] 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.

[7] MOTZER RJ, 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.

[8] RINI BI, POWLES T, ATKINS MB, *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.

[9] 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.

[10] BRAUN DA, HOU Y, BAKOUNY Z, *et al*. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 909 - 918.

[11] MOTZER RJ, MAZUMDAR M, BACIK J, *et al*. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2530 - 2540.

[12] MOTZER RJ, BACIK J, SCHWARTZ LH, *et al*. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(3): 454 - 463.

[13] MEKHAIL TM, ABOU-JAWDE RM, BOUMERHI G, *et al*. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 832 - 841.

[14] HENG DY, XIE WL, REGAN MM, *et al*. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5794 - 5799.

[15] HENG DY, XIE WL, REGAN MM, *et al*. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): 141 - 148.

[16] MCDERMOTT DF, HUSENI MA, ATKINS MB, *et al*. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 749 - 757.

[17] GIBNEY GT, WEINER LM, ATKINS MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): e542 - e551.

[18] YU YC, YU QW, ZHANG XJ. Allosteric inhibition of HIF-2α as a novel therapy for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(12): 2332 - 2340.

[19] SANCHEZ DJ, SIMON MC. Transcriptional control of kidney cancer[J]. *Science*, 2018, 361(6399): 226 - 227.

[20] 陈娜, 詹世鹏, 刘芳. 卡博替尼治疗肾细胞癌的疗效与安全性评价及其管理措施[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(11): 1265 - 1269.

[21] BARATA PC, GOMEZ DE LIANO A, MENDIRATTA P, *et al*. Clinical outcome of patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressing on front-line immune-oncology based combination (IO-COMBO) regimens[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6_suppl): 613.

[22] MCGREGOR BA, LALANI AK, XIE W, *et al*. Activity of cabozantinib (Cabo) after PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade (ICB) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii311.

[23] RINI BI, PAL SK, ESCUDIER BJ, *et al*. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 95 - 104.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 08 - 13