

·综述·

肾细胞癌围术期免疫治疗现况

莫嘉志, 鄢谢桥, 盛锡楠*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿肿瘤内科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 作为泌尿系统常见肿瘤之一, 近年来免疫治疗方案的涌现极大改善了转移性RCC患者的生存预后。但对于早期RCC, 仍有较多患者出现术后肿瘤复发, 故探索RCC围术期治疗模式具有迫切的现实意义。目前, 评估免疫治疗对围术期RCC患者生存获益的临床研究陆续开展, 这些临床研究的开展将探索RCC最佳围术期治疗方案和模式, 有助于明确高复发风险患者, 寻找RCC围术期治疗的最佳获益人群。这些前瞻性研究也将有望优化RCC患者的围术期治疗, 为今后临床治疗提供重要依据。

关键词: 肾细胞癌; 围术期; 免疫治疗; 临床研究

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0051-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.10

Current status of perioperative immunotherapy for renal cell carcinoma

Mo Jiazhi, Yan Xieqiao, Sheng Xinan

Department of Urology, Peking University Cancer Hospital and Beijing Institute of Cancer Control, Key Laboratory of Pathogenesis and Translational Research of Malignant Tumors (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Corresponding author: Sheng Xinan, E-mail: doctor_sheng@126.com

Abstract: Renal cell carcinoma (RCC) is one of the common tumors of the urinary system. In recent years, the emergence of immunotherapy has greatly improved the prognosis of patients with metastatic RCC. However, for early-stage renal cancer carcinoma, there are a considerable number of patients still experience tumor recurrence after surgery. Therefore, exploring treatment modalities for RCC in perioperative period is of urgent practical significance. Currently, clinical studies evaluating the survival benefits of immunotherapy for patients with RCC in perioperative period are being conducted one after another. These clinical studies will explore the optimal perioperative treatment regimens and modalities for RCC, helping to identify patients at high risk of recurrence and identify the ideal beneficiaries of perioperative treatment for RCC. These prospective studies are also expected to optimize the perioperative treatment of RCC patients and become important evidence for guiding clinical practice in the future.

Keywords: Renal cell carcinoma; Perioperative period; Immunotherapy; Clinical research

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 作为泌尿系统常见肿瘤之一, 在全球最常见的肿瘤中排名第16位, 全球每年新发RCC病例约43.1万例, 死亡病例约17.9万例^[1]。对于适合手术治疗的患者, 局限性RCC的治疗标准是根治性肾切除术或部分肾切除术^[2]。但根据肿瘤大小、组织学和其他临床特征等危险因素, 总体上仍有约20%的患者出现术后复发或远处转移^[3-4]。近年来, 以拮抗程序性死亡蛋

白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 或程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 为代表的免疫检查点抑制剂的临床获批, 代表RCC免疫治疗时代的来临^[5-6]。基于转移性RCC患者在免疫治疗中的获益, 评估免疫治疗对围术期RCC患者的获益情况越来越受到全球学者的关注, RCC围术期治疗[辅助治疗和(或)新辅助治疗]被认为是临床需求但尚未得到满足的领域^[7-8]。

目前, 已经有多种酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine

*通信作者: 盛锡楠, E-mail: doctor_sheng@126.com

kinase inhibitor, TKI) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂在RCC围术期治疗中进行尝试, 但均未获得总生存期(overall survival, OS)获益^[9-11]。另一方面, 采用帕博利珠单抗的免疫辅助治疗被证明可改善具有高复发风险的RCC患者术后的无病生存期(disease-free survival, DFS), 但IMmotion 010、CheckMate 914、PROSPER等研究均未得到接受RCC围术期免疫治疗后取得临床获益的结果^[12-15]。因此, 本文将着重回顾目前RCC围术期免疫治疗的相关临床研究, 探讨RCC围术期免疫治疗的获益人群, 并对免疫治疗的未来进行展望。

1 RCC围术期免疫治疗相关临床研究

1.1 辅助治疗

最先报道RCC免疫辅助治疗阳性结果的临床研究是KEYNOTE-564, 该研究的成功直接推动美国食品和药物管理局批准单药帕博利珠单抗用于有高复发风险的肾透明细胞癌患者的术后辅助治疗^[12]。KEYNOTE-564是一项随机对照Ⅲ期临床研究, 其中994例高复发风险的肾透明细胞癌患者被随机分配接受为期1年的帕博利珠单抗(200 mg静脉输注, 每3周1次)或安慰剂治疗。该研究方案高复发风险标准包括: pT2分期伴WHO/ISUP核分级为4级或肉瘤样分化; pT3及以上分期; 区域淋巴结转移或无疾病证据(no evidence of disease, NED)的M1期肿瘤(在肾切除术后1年内切除)。主要研究终点是从随机化到疾病复发或死亡的DFS, 次要研究终点是OS和安全性等。在预设的期中分析中, 从随机化到数据截止录入的中位时间为24.1个月。帕博利珠单抗组中61.1%的患者完成了17个周期的治疗(分别有21.3%和10.5%的患者因不良事件和疾病复发而停止治疗)。帕博利珠单抗组患者24个月DFS为77.3%, 高于安慰剂组的68.1% ($HR=0.68$, $95\%CI 0.53\sim 0.87$, $P=0.001$)。在亚组分析中, M0患者、NED的M1患者、PD-L1联合阳性分数 ≥ 1 的患者可从帕博利珠单抗治疗中得到DFS获益 (HR 分别为0.74、0.29、0.67, $95\%CI$ 分别为0.57~0.96、0.12~0.69、0.51~0.88)。在NED的M1肿瘤患者中观察到DFS获益并不意外, 因为先前存在转移性疾病的患者可能存在额外的微转移灶。本研究两组均未达到中位OS, 预估帕博利珠单抗组和安慰剂组患者24个月时存活百分比分别为96.6%和93.5% ($HR=0.54$, $95\%CI 0.30\sim 0.96$)。帕博利珠单抗组和安慰剂组分别有32.4%和17.7%的患者发生3~4级不良事

件。截至2021年6月14日, KEYNOTE-564最新中位随访时间为30.1个月($IQR 25.7\sim 36.7$), 帕博利珠单抗组DFS高于安慰剂组($HR=0.63$, $95\%CI 0.50\sim 0.80$), 两组均未达到中位DFS^[16]。在次要研究终点方面, OS被观察到倾向于帕博利珠单抗组获益的趋势($HR=0.52$, $95\%CI 0.31\sim 0.86$)。KEYNOTE-564的最新随访结果继续支持帕博利珠单抗作为高复发风险的肾透明细胞癌患者的术后辅助治疗方案。

IMmotion010(NCT03024996)是一项随机对照Ⅲ期临床研究, 研究目的在于评估PD-L1抑制剂阿替利珠单抗对具有透明细胞或肉瘤样分化和高复发风险的RCC患者的辅助治疗获益(高风险的定义与KEYNOTE-564研究中使用的定义相同)。共纳入778例符合研究标准的患者, 随机分配至阿替利珠单抗组(1 200 mg静脉输注, 每3周1次)或安慰剂组, 进行为期1年的术后辅助治疗, 主要研究终点设为DFS。中位随访时间44.7个月后, 两组DFS差异无统计学意义($HR=0.93$, $95\%CI 0.75\sim 1.15$, $P=0.495$)。阿替利珠单抗组患者与安慰剂组患者的中位DFS分别为57.2个月($95\%CI 44.6$ 个月~DFS不可估计)和49.5个月($95\%CI 47.4$ 个月~DFS不可估计), 2年DFS率分别为67%和65%^[13]。

CheckMate 914(NCT03138512)是一项两部分随机对照Ⅲ期临床研究, 用于探究伊匹木单抗+纳武利尤单抗对比安慰剂(A部分)或单药纳武利尤单抗对比伊匹木单抗+纳武利尤单抗对比安慰剂(B部分)的疗效, 评估高复发风险的透明细胞性RCC(部分含肉瘤样分化)患者能否从辅助免疫治疗中获益, 高复发风险的定义和标准与KEYNOTE-564和IMmotion010临床研究相同, 主要研究终点为DFS^[14]。A部分研究的结果已在2022年欧洲肿瘤内科学会上报告, 共有816例患者随机接受伊匹木单抗+纳武利尤单抗或安慰剂。中位随访时间37个月后, 两组DFS差异无统计学意义($HR=0.92$, $95\%CI 0.71\sim 1.19$, $P=0.534 7$)。接受伊匹木单抗+纳武利尤单抗治疗的患者未达到中位DFS, 接受安慰剂的患者中位DFS为50.7个月, 伊匹木单抗+纳武利尤单抗组和安慰剂组2年DFS率分别为76.4%和74.0%, 分别在28.5%和2.0%的患者中报告了 ≥ 3 级不良反应^[14]。虽然B部分研究结果尚未完全公布, 但基于上述结果研究得出结论, 伊匹木单抗+纳武利尤单抗围术期治疗相比于安慰剂组并未改善高复发风险RCC

患者的DFS。

KEYNOTE-564研究结果显示, ≥ 3 级不良反应发生率在帕博利珠单抗组和安慰剂组中分别为32.4%和17.7%, 帕博利珠单抗组和安慰剂组最常见的不良反应有疲劳(29.7% vs. 24.2%)、腹泻(25.4% vs. 22.4%)、瘙痒(22.7% vs. 13.1%)和关节痛(22.1% vs. 18.8%), 帕博利珠单抗组较为常见的不良反应还包括甲状腺功能减退(21.1%)、甲状腺功能亢进(11.9%)和皮疹(20.1%)^[16]。IMmotion010研究结果显示, ≥ 3 级不良反应的发生率在阿替利珠单抗组和安慰剂组中分别为27%和21%, 最常见的3级以上不良反应为高血压(2% vs. 4%)、血糖升高(3% vs. 2%)、腹泻(1% vs. 2%), 没有治疗相关的死亡报道^[13]。CheckMate 914已披露的A部分研究结果显示, 3级以上不良反应发生率在伊匹木单抗+纳武利尤单抗组和安慰剂组中分别为38%和10%, 伊匹木单抗+纳武利尤单抗组和安慰剂组中导致停药的不良不良反应发生率分别为32%和2%, 最常导致停药的不良不良反应包括腹泻(6%)、转氨酶升高(4%)和甲状腺炎(4%), 有4名患者因接受伊匹木单抗+纳武利尤单抗治疗导致死亡, 而安慰剂组无治疗相关死亡病例的报道^[14]。

目前, 正在进行的RAMPART (NCT03288532) 是一项三臂随机对照Ⅲ期临床研究, 旨在评估PD-1抑制剂量伐利尤单抗联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂替西木单抗对高复发风险RCC患者术后辅助治疗的疗效获益情况^[17]。目前研究仍处于入组阶段, 初步研究结果预计在2024年公布。鉴于缺氧诱导因子2 α 抑制剂贝组替凡(Belzutifan)在冯-希佩尔-林道综合征相关RCC和转移性RCC治疗中取得的成功, LITESPARK-022 (NCT05239728) Ⅲ期研究结果也同样值得期待^[18]。该研究入组人群筛选依照KEYNOTE-564研究定义的高复发风险和NED的M1 RCC患者, 试验组接受贝组替凡联合帕博利珠单抗治疗, 安慰剂组接受帕博利珠单抗和口服安慰剂治疗, 用药周期为54周。主要终点为DFS, 以OS作为次要终点。主要研究结果预计在2027年公布。

1.2 新辅助治疗 尽管近年来针对RCC进行了多项TKI药物新辅助治疗的临床研究, 但这些研究证据级别较低, 规模较小, 入组患者均 < 50 例。部分研究纳入了转移性或不可切除患者, 而另一部分研究则主要纳入小肿瘤患者, 故客观反映率(5%~46%)差异也较大。此外, 目前尚未有研究可以证实其

DFS和OS获益是以各大指南中很少提及或推荐TKI药物新辅助治疗。Checkmate 214研究 (NCT02231749) 未接受减瘤性肾脏切除的患者中, 伊匹木单抗或纳武利尤单抗组肾脏病灶缩小超过30%的患者比例为35%, 而舒尼替尼组为20%, 提示免疫治疗在肾脏原发灶的治疗中可能比单纯的靶向治疗更有优势。随着免疫治疗在转移性RCC和辅助治疗中取得成功, 其在新辅助治疗中也开始进行尝试^[19]。

2022年美国临床肿瘤学会泌尿生殖系统癌症研讨会对NeoAvAx (NCT03341845) 这项单臂Ⅱ期临床研究展开报道, 该研究旨在探索阿维鲁单抗联合阿昔替尼新辅助治疗对高复发风险RCC患者的疗效和安全性^[20]。研究共纳入40例患者, 在行肾切除术前均接受为期12周的阿维鲁单抗(10 mg/kg静脉输注, 每2周1次)联合阿昔替尼(5 mg口服, 2次/d)的新辅助治疗。主要研究终点为术后确认获得部分缓解(partial response, PR)的情况, 次要研究终点为DFS、OS和安全性。本研究结果显示, 40例患者中T3分期占70.0%, T4分期占20.0%, 淋巴结阳性占42.5%, 中位基线肿瘤直径为10.3cm, 30.0%患者(12例)肿瘤缩小程度达到PR, 原发肿瘤的中位缩小程度为20.0%(13.8%~43.5%); 在中位随访期为23.5个月时, 患者复发13例, 死亡3例, 中位DFS和OS均未达到, 达到PR的12例患者中有10例(83%)为无疾病生存状态。本研究中共有8例患者(20%)出现 ≥ 3 级不良反应。该研究入组患者分期偏晚, 长期生存随访结果值得期待。

目前, 取得初步结果的RCC新辅助治疗相关研究还有一项单臂Ⅱ期临床研究 (NCT03680521), 该研究旨在探索司曲替尼(Sitravatinib)联合纳武利尤单抗新辅助治疗对局部晚期RCC患者的疗效和安全性^[21]。研究共纳入25例患者中能够进行疗效评估的有17例, 在行肾切除术前接受4~6周的纳武利尤单抗(240 mg静脉输注, 每2周1次)联合司曲替尼(120/80 mg口服, 1次/d)的新辅助治疗。主要研究终点为客观缓解率(objective response rate, ORR), 次要研究终点为安全性。本研究结果显示, ORR为11.8%, 2年的DFS率为88.0%(95% CI 61.0%~97.0%), 无4/5级治疗相关不良反应的报道。

根据CLEAR研究的最新报道, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗在晚期RCC患者中获得了高达71%的ORR和23.3个月的中位无进展生存期(progression-

free survival, PFS)^[22]。鉴于仑伐替尼联合帕博利珠单抗方案在晚期RCC患者中取得的较好获益,目前已有若干临床研究正在探索该方案在RCC新辅助治疗中的疗效。其中一项Ⅱ期研究(NCT04393350)预期入组局部晚期、非转移性、高复发风险的RCC患者22例(肿瘤分期为T3+、N+或不可切除病变),在行肾切除术前均接受为期12周的帕博利珠单抗(200 mg静脉输注,每3周1次)联合仑伐替尼(18 mg口服,1次/d)的新辅助治疗^[23]。主要研究终点为术后ORR,次要研究终点为DFS、OS和安全性。目前该研究正在进行中,初步结果有待回报。

1.3 新辅助治疗+辅助治疗 PROSPER(NCT03055013)是一项随机开放标签Ⅲ期临床研究,旨在评估另一种PD-1抑制剂纳武利尤单抗围术期治疗(术前新辅助治疗+术后辅助治疗)对RCC患者的生存获益情况^[24]。纳入对象819例符合入组标准的患者随机分配至围术期免疫治疗组($n=404$)或单纯手术组($n=415$),包括透明细胞性RCC和非透明细胞癌患者,肿瘤分期为 $\geq T2$ 或T1~T4N1。围术期免疫治疗组患者在术前接受1周期纳武利尤单抗(480 mg静脉输注)新辅助治疗,术后接受9周期纳武利尤单抗治疗(480 mg静脉输注,每4周1次)辅助治疗。研究的主要研究终点是无复发生存率(recurrence free survival, RFS),次要研究终点包括OS、透明细胞性RCC患者的RFS和患者生存质量。两组患者之间的RFS差异无统计学意义($HR=0.97$, 95%CI 0.74~1.28, $P=0.43$),未达到中位RFS,20%接受纳武利尤单抗的患者出现 ≥ 3 级不良反应。因围术期纳武利尤单抗并没有显著提高RFS,没有带来明确的临床获益,故此研究已提前停止^[15]。

ADAPTeR(NCT02446860)是一项探索纳武利尤单抗围术期治疗对转移性RCC患者的安全性和疗效的Ⅱ期临床研究^[25]。研究共纳入患者15例,在行肾减瘤手术之前均接受4周期的纳武利尤单抗(3 mg/kg静脉输注,每2周1次)的新辅助治疗,术后继续行纳武利尤单抗辅助治疗直至疾病进展。主要研究终点为安全性,次要研究终点包括ORR、PFS、OS等。研究结果提示患者对药物的不良反应耐受尚可(具体信息未披露),经过12.5个月的中位随访期,ORR为37%,PFS、OS等未披露。

一项I b期临床研究(NCT02762006)共纳入局部晚期(肿瘤分期为T2b-4或N1)的RCC患者29例,旨在探索度伐利尤单抗±替西木单抗围术期免

疫治疗对RCC患者的安全性^[26]。主要研究终点为该联合方案的安全性。结果显示度伐利尤单抗联合替西木单抗所导致的 ≥ 3 级不良反应发生率较度伐利尤单抗单药显著增加,故研究提前终止。

2 RCC围术期免疫治疗的获益人群

根据当前一系列探索RCC围术期免疫治疗疗效的临床研究结果得出,有高复发风险的局限性RCC患者可以认为能从帕博利珠单抗术后辅助治疗中获益。虽然KEYNOTE-564对高复发风险的参考因素做出了列举,包括pT2分期伴世界卫生组织/国际泌尿病理学会核分级为4级或肉瘤样分化、pT3及以上分期、区域淋巴结转移或具有NED的M1期肿瘤,但目前仍缺乏综合以上高复发风险因素的预后模型,故暂时无法确定哪些RCC患者是接受术后免疫辅助治疗的最佳获益人群。

目前,对于RCC新辅助治疗和新辅助治疗+辅助治疗的研究多集中在Ⅱ期临床研究,Ⅲ期临床研究获得的证据较少,且仅有的PROSPER研究也不能证明新辅助治疗+辅助治疗的临床获益。但NeoAvAx、NCT03680521等采用靶向治疗联合免疫治疗方案的RCC新辅助治疗临床研究初步取得了提示临床获益的结果,这为后续进一步开展Ⅲ期临床研究提供了支持。此外,在辅助治疗期间和之后连续监测循环肿瘤细胞DNA可能有助于早期识别疾病复发患者,然而检测高复发风险RCC患者微小残留病的理想液体活检平台仍有待开发^[27]。

3 结论

对RCC患者进行围术期免疫治疗其生存获益究竟如何,当前的临床研究没有提供全面且高级别的证据。尽管根据KEYNOTE-564临床研究的结果,抗PD-1单药帕博利珠单抗已经获批用于美国和欧洲具有高复发风险的RCC患者的辅助治疗,但关于RCC的最佳围术期治疗方案和治疗模式仍有待探索,最可从RCC围术期治疗中获益的人群仍有待筛选和寻找。这些前瞻性的探究将有望优化RCC患者的围术期治疗,并成为今后指导临床治疗的重要依据。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].

- CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 向阳, 郭汝明, 李一竹, 等. 晚期肾癌患者精准免疫治疗的生存分析[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(9): 1331–1334, 1341.
- [3] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 706–720.
- [4] 王黛姣. 肾癌术后细胞因子治疗患者网络教育模式为基础的延续性护理干预效果[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(12): 1861–1863.
- [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] 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.
- [7] 周莉, 盛锡楠. 晚期肾癌的免疫治疗进展与述评[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3): 149–153.
- [8] 夏琳, 宋媛媛, 郝瑞敏, 等. 晚期肾细胞癌治疗现状和新药研发考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(16): 2571–2577.
- [9] HAAS NB, MANOLA J, UZZO RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10032): 2008–2016.
- [10] MOTZER RJ, RAVAUD A, PATARD JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results [J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 62–68.
- [11] RYAN CW, TANGEN CM, HEATH EI, et al. EVEREST: everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy—a phase III study (SWOG S0931, NCT01120249) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(17): LBA4500.
- [12] CHOUERI 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.
- [13] PAL SK, UZZO R, KARAM JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1103–1116.
- [14] MOTZER RJ, RUSSO P, GRUNWALD V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 401(10379): 821–832.
- [15] ALLAF ME, KIM SE, MASTER VA, et al. PROSPER: Phase III randomized study comparing PERioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 suppl): TPS4596.
- [16] 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.
- [17] OZA B, FRANGO E, SMITH B, et al. RAMPART: a phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse [J]. Contemp Clin Trials, 2021, 108: 106482.
- [18] CHOUERI TK, BEDKE J, KARAM JA, et al. Phase 3 LITESPARK-022: pembrolizumab (pembro) plus hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) inhibitor belzutifan as adjuvant treatment for clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6suppl): TPS748.
- [19] ALBIGES L, TANNIR NM, BUROTTO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients without nephrectomy and with an evaluable primary renal tumor in the checkmate 214 trial [J]. Eur Urol, 2022, 81(3): 266–271.
- [20] BEX A, ABU-GHANEM Y, VAN THIENEN JV, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 289.
- [21] KARAM JA, MSAOUEL P, MATIN SF, et al. A phase II study of sitravatinib (Sitra) in combination with nivolumab (Nivo) in patients (Pts) undergoing nephrectomy for locally-advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6suppl): 312.
- [22] CHOUERI TK, ETO M, MOTZER R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(3): 228–238.
- [23] KARAM JA, MSAOUEL P, HAYMAKER CL, et al. Phase II trial of neoadjuvant sitravatinib plus nivolumab in patients undergoing nephrectomy for locally advanced clear cell renal cell carcinoma [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2684.
- [24] HARSHMAN LC, PULIGANDLA M, HAAS NB, et al. PROSPER: a phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients with localized renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN 8143) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7 suppl): TPS684.
- [25] AU L, LITCHFIELD K, ROWAN A, et al. 907PD-ADAPTeR: a phase II study of anti-PD1 (nivolumab) therapy as pre- and post-operative therapy in metastatic renal cell carcinoma [J]. Ann Oncol, 2019, 30: v359.
- [26] ORNSTEIN MC, ZABELL J, WOOD LS, et al. A phase Ib trial of neoadjuvant/adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced renal cell carcinoma (RCC) [J]. J Clin

Oncol, 2020, 38(15 suppl): 5021.

[27] CORREA A, CONNOLLY DC, BALCIOGLU M, et al.
Presence of circulating tumour DNA in surgically resected

renal cell carcinoma is associated with advanced disease
and poor patient prognosis [J]. Ann Oncol, 2019, 30: v32.