



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.12

文章编号: 2095-1264(2022)02-0215-06

## 舒尼替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗 晚期转移性肾细胞癌的临床疗效及安全性

朱明挺, 刘智明, 乜国雁

(青海省人民医院 泌尿外科, 青海 西宁, 810007)

**摘要:** **目的** 探究舒尼替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞技术(MASCT)治疗晚期转移性肾细胞癌(RCC)的临床疗效及安全性。**方法** 选取本院2016年1月—2017年1月收治的52例晚期转移性RCC患者,根据治疗方案的不同分为对照组(22例,采用MASCT治疗)和观察组(30例,采用舒尼替尼联合MASCT治疗)。对比两组患者的临床疗效,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者治疗前后白介素-17(IL-17)、血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和血小板衍生生长因子(PDGF)的血清水平,计算肿瘤微血管密度(MVD),并对比两组患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及不良反应发生率。**结果** 观察组临床治疗有效率为86.7%,显著高于对照组的59.1%( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者血清IL-17、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 及PDGF水平均显著降低,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者MVD均显著降低,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者PFS和OS均显著长于对照组( $P<0.05$ )。两组患者恶心、呕吐、腹泻、乏力、便秘、面部水肿、脱发、高血压、白发、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、尿酸升高、甲状腺功能降低、谷丙转氨酶升高、口腔黏膜炎、皮肤色素脱失、皮肤黄染、手足综合征等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 舒尼替尼联合MASCT治疗晚期转移性RCC可提高临床治疗效果,降低相关血清肿瘤标志物水平,延长生存期,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

**关键词:** 舒尼替尼; 多靶点抗原肽自体免疫细胞; 晚期转移性RCC; 安全性

**中图分类号:** R737.11 **文献标识码:** A

## Clinical efficacy and safety of sunitinib combined with multi-target antigen peptide autoimmune cells in the treatment of advanced metastatic renal cell carcinoma

ZHU Mingting, LIU Zhiming, NIE Guoyan

(Department of Urology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai, 810007, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy and safety of sunitinib combined with multi-target antigen peptide autoimmune cell technology (MASCT) in the treatment of advanced metastatic renal cell carcinoma (RCC). **Methods** Fifty-two patients with advanced metastatic RCC treated in our hospital between January 2016 and January 2017 were selected in this study. They were divided into the control group and observation group according to different therapies. Patients in the control group ( $n=22$ ) were treated with MASCT therapy, while those in observation group ( $n=30$ ) were treated with sunitinib plus MASCT. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of interleukin-17 (IL-17), vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), and platelet-derived growth factor (PDGF) before and after treatment. Calculate the tumor microvessel density (MVD) and compare the clinical efficacy, progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and incidence of adverse reactions between the two groups. **Results**

作者简介:朱明挺,男,副主任医师,研究方向:前列腺疾病、泌尿生殖系畸形。

The effective rate of the observation group (86.7%) was significantly higher than that of the control group (59.1%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of IL-17, VEGF, HIF-1 $\alpha$  and PDGF of patients were significantly reduced in both groups, and the levels of the above indicators were lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the MVD in both groups decreased significantly, and it was also lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Patients in the observation group had significantly longer PFS and OS than those in the control group ( $P < 0.05$ ). No statistical differences were found in the incidence of nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, constipation, facial edema, hair loss, hypertension, gray hair, thrombocytopenia, neutropenia, anemia, elevated uric acid, hypothyroidism, elevated alanine aminotransferase, oral mucositis, skin discoloration, icteric skin, hand and foot syndrome and other adverse reactions between the observation group and control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Sunitinib combined with MASCT could improve the clinical curative effect, reduce the serum levels of related tumor markers, and prolong the PFS and OS of advanced metastatic RCC patients, with no increase of adverse reactions, so it is worth of clinical promotion.

**Keywords:** Sunitinib; Multi-target antigen peptide autoimmune cells; Advanced metastatic renal cell carcinoma; Safety

## 前言

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏恶性程度最高的肿瘤,也是泌尿系统较为常见的一类肿瘤。研究表明,近年来 RCC 的发病率和死亡率逐年升高<sup>[1]</sup>。RCC 的早期症状相对隐匿,患者首次确诊时多已发生转移。转移性 RCC 对传统的放化疗不敏感,根治性切除手术在晚期 RCC 中无法实施,且部分手术患者存在术后复发的情况。目前,免疫治疗已成为继放疗、化疗、手术治疗后的第四大恶性肿瘤治疗方法,分为被动免疫和主动免疫两种。其中被动免疫治疗又被称为过继性细胞免疫治疗,通过将各种免疫细胞因子、单克隆抗体或效应细胞直接输入患者体内发挥抗肿瘤免疫反应<sup>[2]</sup>。被动免疫治疗应用的主要细胞类型有 DC-杀伤性 T 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞及嵌合抗原受体的 T 淋巴细胞等,这些细胞在部分实体瘤的治疗中取得了令人满意的效果。近年来,多靶点抗原肽自体免疫细胞技术(multiple antigen stimulating cellular therapy, MASCT)在肝细胞癌等恶性肿瘤的治疗中取得了良好的效果<sup>[3]</sup>,但其在晚期转移性 RCC 中的应用研究尚不多见。舒尼替尼是一种小分子抗肿瘤药物,可抑制多个与肿瘤血管生成、增殖和转移相关的受体酪氨酸激酶的合成及其活性,相较于干扰素 $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )、白介素 2(interleukin-2, IL-2),其靶向抗肿瘤治疗效果明显提高<sup>[4]</sup>。因此,本研究采用舒尼替尼靶向治疗联合 MASCT 治疗晚期转移性 RCC,以期临床治疗提供有效依据,具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择本院 2016 年 1 月—2017 年 1 月收治的 52 例晚期转移性 RCC 患者为研究对象。纳入标准:(1)均经病理检查证实为 RCC;(2)至少存在 1 处可测量的不可切除转移病灶,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能评分为 0~1 分;(3)患者及家属均对本研究内容知情并签署知情同意书;(4)应用 MASCT 及舒尼替尼治疗时距上次治疗结束 1 个月以上;(5)临床资料均完整。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病者;(2)过敏体质者;(3)合并其他急、慢性疾病者;(4)正在接受放化疗或生物治疗者;(5)无法配合完成治疗者。将所有患者根据治疗方法的不同分为对照组( $n=22$ ,采用 MASCT 治疗)和观察组( $n=30$ ,采用舒尼替尼联合 MASCT 治疗),其中对照组男 18 例、女 4 例,年龄 41~72 岁、平均年龄( $57.6 \pm 3.3$ )岁,ECOG 评分 0 分 8 例、1 分 14 例;观察组男 25 例、女 5 例,年龄 38~71 岁、平均年龄( $58.0 \pm 3.5$ )岁,ECOG 评分 0 分 10 例、1 分 20 例。两组患者的性别、年龄、ECOG 评分等临床基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

所有患者均接受 MASCT(恒瑞源正公司)免疫治疗,于治疗第 1 天采集外周全血 100~150 mL,分离外周血单核细胞,培养至细胞贴壁,将贴壁细胞诱导为树突状细胞(dendritic cells, DC),冻存非贴壁细胞。DC 负载 20 种抗原肽,每种抗原肽浓度为  $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (表 1)。第 8 天,将 DC 和复苏的非贴壁细胞进行功能培养,刺激产生抗原专一性细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)。第 28 天,制备 100 mL CTL 悬液,调节细胞含量为  $(6 \sim 10) \times 10^9$  个,锥虫蓝染色法检测细胞活力达到 90% 以上,并行支原体、真菌、细菌及细菌内毒素等检测,确认结

果均为阴性。将细胞混匀后回输入患者体内,每次不少于 $1 \times 10^7$ 个。观察组在此基础上联合舒尼替尼治疗,起始剂量 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,服用4周后停药2周,若患者出现Ⅲ-Ⅳ级不良反应,可减量至 $37.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,或停药至不良反应降低至Ⅰ-Ⅱ级后,再恢复至 $37.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

表1 抗原肽的组成

Tab. 1 Composition of antigen peptides

序号	抗原	功能
1	Htert	Human telomerase reverse transcriptase
2	P53	Tumor suppressing antigen
3	Survivin	Apoptosis inhibitor
4	NY-ESO-1	Tumor-testis antigen
5	CEA	Carcinoembryonic antigen
6	CDCA1	Cell division associated 1
7	VEGFR1	Vascular endothelial growth factor receptor 1
8	VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2
9	RGS5	Regulators of G protein signaling 5
10	CCND1	Cyclin D 1
11	MUC1	Mucin 1
12	Her2	Human epidermal growth factor receptor-2
13	DKK1	Dickkopf 1
14	MET	HGF-hepatocyte growth factor receptor
15	MMP7	Matrix metalloproteinase 7
16	GUCY1A3	Guanylate cyclase soluble subunit alpha-3
17	CA9	Carbonic anhydrase 9
18	PLIN2	Perilipin 2
19	PRENE2	Proline-rich transmembrane protein 2
20	APOL1	Apolipoprotein L1

### 1.3 检测指标

**1.3.1 临床疗效** 治疗2个周期后,应用实体瘤疗效评价标准对所有患者进行疗效评估,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。临床有效率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.3.2 血清指标** 治疗前及治疗2个周期后,抽取所有患者空腹静脉血5 mL,  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min获取上清,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清IL-17、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和血小板衍生生长因子(platelet-

derived growth factor, PDGF)水平。试剂盒均购自北京中山金桥生物技术有限公司,所有操作严格依照试剂盒说明书进行。

**1.3.3 肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)** 治疗前及治疗2个周期后,对所有患者行病理穿刺获取肿瘤组织,采用免疫组化法进行染色,血管内皮细胞染色为棕黄色。200倍显微镜下选取10个血管数目最多的视野计数血管数目,取平均数作为MVD值。

**1.3.4 不良反应** 统计治疗期间所有患者恶心、呕吐、腹泻、乏力、便秘、面部水肿、脱发、高血压、白发、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、尿酸升高、甲状腺功能降低、谷丙转氨酶升高、口腔黏膜炎、皮肤色素脱失、皮肤色泽黄染、手足综合征等不良反应的发生率。

**1.3.5 随访** 所有患者治疗后均随访24个月,统计无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)。PFS定义为患者从确诊至疾病再次进展(肿瘤复发)或死亡的时间。OS定义为患者从确诊至任何原因导致死亡的时间。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间及组内治疗前后比较采用 $t$ 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床治疗效果比较** 观察组临床治疗有效率为86.7%,显著高于对照组的59.1%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

表2 两组临床治疗效果比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical treatment effects between the two groups [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组	22	5(22.7)	5(22.7)	3(13.6)	9(40.9)	13(59.1)
观察组	30	10(33.3)	11(36.7)	5(16.7)	4(13.3)	26(86.7)
$\chi^2$						5.147
$P$						0.023

**2.2 两组治疗前后血清指标比较** 治疗前,两组患者血清IL-17、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、PDGF水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者血清

IL-17、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、PDGF 水平较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 两组治疗前后血清指标比较

Tab. 3 Comparison of serum indicators before and after treatment between the two groups

组别	例数	IL-17/(pg·mL <sup>-1</sup> )		VEGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )		HIF-1 $\alpha$ /( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )		PDGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	180.5 $\pm$ 13.7	166.4 $\pm$ 13.9	172.6 $\pm$ 15.5	135.4 $\pm$ 14.3	12.7 $\pm$ 3.3	6.6 $\pm$ 1.3	36.3 $\pm$ 6.2	25.1 $\pm$ 5.0
观察组	30	181.2 $\pm$ 14.4	157.0 $\pm$ 12.1	173.3 $\pm$ 15.8	117.9 $\pm$ 11.6	12.5 $\pm$ 3.4	4.9 $\pm$ 0.7	36.8 $\pm$ 6.4	16.8 $\pm$ 3.7
<i>t</i>		0.177	2.599	0.159	4.869	0.212	5.570	0.282	6.886
<i>P</i>		0.860	0.012	0.874	0.000	0.833	0.000	0.779	0.000

**2.3 两组治疗前后 MVD 比较** 治疗前,两组患者 MVD 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 MVD 均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 4)。肿瘤组织中 MVD 呈异质性分布,治疗前后的形态及数量差异明显,肿瘤组织边缘和实性成分密集区血管丰富(图 1)。

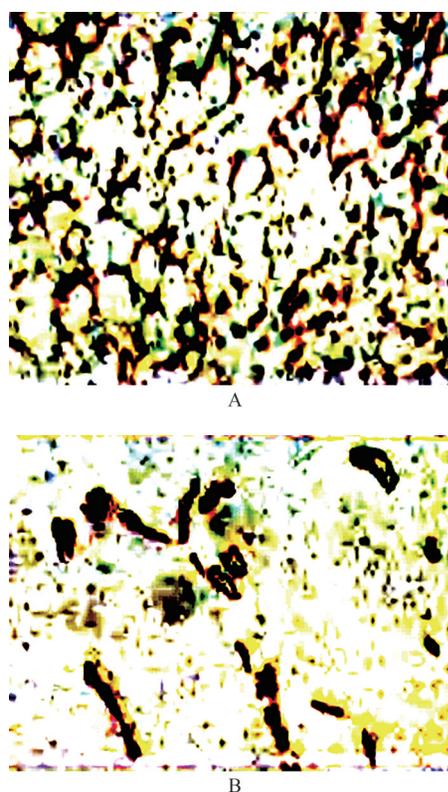
表 4 两组治疗前后 MVD 比较

Tab. 4 Comparison of MVD before and after treatment between the two groups

组别	例数	MVD	
		治疗前	治疗后
对照组	22	65.3 $\pm$ 7.7	30.2 $\pm$ 4.6
观察组	30	64.9 $\pm$ 7.9	20.1 $\pm$ 3.2
<i>t</i>		0.182	9.715
<i>P</i>		0.856	0.000

**2.4 两组患者生存期比较** 观察组中位 PFS 为 9.4 个月(95% *CI*: 6.2~17.2)、中位 OS 为 19.3 个月(95% *CI*: 10.1~27.2),对照组中位 PFS 为 5.6 个月(95% *CI*: 3.6~6.1)、中位 OS 为 10.4 个月(95% *CI*: 8.0~18.3),两组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图 2)。

**2.5 两组患者不良反应发生率比较** 两组患者恶心、呕吐、腹泻、乏力、便秘、面部水肿、脱发、高血压、白发、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、尿酸升高、甲状腺功能降低、谷丙转氨酶升高、口腔黏膜炎、皮肤色素脱失、皮肤色泽黄染、手足综合征等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表 5)。



注: (A) 治疗前; (B) 治疗后。

Note: (A) before treatment; (B) After treatment.

图 1 RCC 患者治疗前后 MVD 图

Fig. 1 MVD of RCC patients before and after treatment

### 3 讨论

RCC 是肾脏肿瘤的主要类型,以透明细胞癌最为常见,占肾脏肿瘤的 85% 左右,其余较为少见的类型有集合管癌、乳头状细胞癌和嫌色细胞癌等<sup>[5]</sup>。区域淋巴结是否转移、远处转移灶、局部侵犯程度和肿瘤分级是影响 RCC 患者预后和生存率的主要因素。RCC 尤其是晚期转移性 RCC 患者 CT 增强动

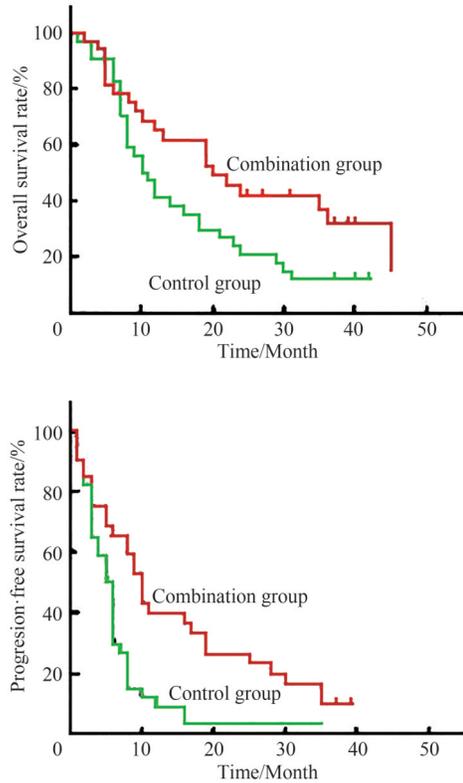


图2 两组患者PFS和OS比较

Fig. 2 Comparison of PFS and OS of patients after treatment between the two groups

表5 两组治疗期间不良反应发生率比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions during treatment between the two groups [n (%)]

不良反应	对照组 (n=22)	观察组 (n=30)	$\chi^2$	P
恶心、呕吐	2(9.1)	3(10.0)	0.012	0.912 5
腹泻	1(4.5)	0(0.0)	1.531	0.216 0
乏力	3(13.6)	3(10.0)	0.164	0.685 1
便秘	1(4.5)	2(6.7)	0.105	0.745 9
面部水肿	4(18.2)	2(6.7)	1.649	0.199 1
脱发	1(4.5)	1(3.3)	0.050	0.822 3
高血压	3(13.6)	4(13.3)	0.001	0.974 8
白发	2(9.1)	3(10.0)	0.012	0.912 5
血小板减少	5(22.7)	7(23.3)	0.003	0.959 1
中性粒细胞减少	8(36.4)	7(23.3)	1.050	0.305 5
贫血	4(18.2)	5(16.7)	0.020	0.886 5
尿酸升高	1(4.5)	0	1.390	0.238 3
甲状腺功能降低	1(4.5)	1(3.3)	0.050	0.822 3
谷丙转氨酶升高	1(4.5)	2(6.7)	0.105	0.745 9
口腔黏膜炎	3(13.6)	4(13.3)	0.001	0.974 8
皮肤色素脱失	1(4.5)	1(3.3)	0.050	0.822 3
皮肤色泽黄染	1(4.5)	1(3.3)	0.050	0.822 3
手足综合征	10(45.5)	14(46.7)	0.008	0.931 0

脉期测量值一般接近或超过正常肾皮质CT值,这与晚期转移性RCC肿瘤细胞增殖旺盛,肿瘤新生血管较多,大量动、静脉存在窃血和短路有关。对晚期转移性RCC应用放化疗的收效甚微,采用以IFN- $\alpha$ 、IL-2等为基础的细胞因子治疗虽然较放化疗的效果更为明显,但患者中位OS一般仅13.3个月左右,且往往伴有明显的副作用<sup>[6]</sup>。随着靶向药物的发展和应用,晚期转移性RCC患者的治疗效果获得了极大的改善,总缓解率、PFS和OS均显著增加。本研究结果显示,舒尼替尼联合MASCT治疗晚期转移性RCC的有效率显著高于单纯MASCT治疗,提示舒尼替尼联合MASCT对晚期转移性RCC患者的疗效更为显著。

IL-17与其受体结合可诱导多种炎症因子的表达,促进局部炎症反应,在晚期肾癌、肝癌、胃癌等多种恶性肿瘤的发展中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>。VEGF是一种功能强大的血管生成促进因子,在肿瘤生长、血管生成等生理过程中发挥关键作用。PDGF是与VEGF具有结构同源性的血小板衍生生长因子,同样可促进肿瘤血管生成<sup>[9]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 能在低氧条件下诱导斯钙素蛋白-1的表达,促使肾小管上皮细胞高表达,从而调节细胞内钙离子平衡,参与肾癌的浸润和转移<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,舒尼替尼联合MASCT可显著降低晚期转移性RCC患者的血清IL-17、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、PDGF水平和MVD,提示舒尼替尼联合MASCT可发挥抑制肿瘤细胞增殖、血管生成和血液供给以及促进肿瘤细胞凋亡的作用。

本研究应用MASCT向患者体内输入20种外源性抗原肽,其中包含多种在绝大部分肿瘤中过表达的肿瘤抗原肽和RCC特异性抗原。免疫细胞在肿瘤免疫中的主要机制为:DC分泌的细胞因子和表面协同刺激分子可促进CTL的活化和增殖,并增强其对肿瘤的特异性杀伤能力<sup>[11-12]</sup>。CTL可通过释放大量细胞溶解酶、穿孔素等直接杀伤肿瘤细胞,活化的CTL可释放大量趋化因子和细胞因子,杀伤肿瘤细胞并抑制细胞增殖。研究还发现<sup>[13-15]</sup>,CTL能够通过调节Survivin、DADI、Bcl-2等凋亡基因的表达,诱导并促进肿瘤细胞坏死和凋亡,并可形成记忆免疫细胞持续杀伤肿瘤。舒尼替尼能够抑制VEGF受体1-3、干细胞生长因子受体、RET原癌基因产物、集落刺激因子、血小板来源生长因子、FMS样酪氨酸激酶受体3等与肿瘤血管生成、增殖和转移相关的酪氨酸激酶的活性,从而起到抗肿瘤作用。

本研究中,观察组患者中位PFS和OS均显著长于对照组,而两组治疗过程中的不良反应发生率无明显差异,提示舒尼替尼联合MASCT可改善晚期转移性RCC患者的预后,且安全性较高。有研究指出<sup>[16]</sup>,舒尼替尼一线治疗转移性透明细胞RCC具有较好的效果,风险较低,并有助于延长患者的生存期。陈卫东等<sup>[17]</sup>研究提示,舒尼替尼靶向治疗转移性RCC的疗效肯定,不良反应可耐受。另有研究发现,阿帕替尼联合MASCT治疗肾癌后腹膜淋巴结转移取得了肯定的效果<sup>[18]</sup>。

综上所述,舒尼替尼联合MASCT治疗晚期转移性RCC的临床疗效显著,可降低相关肿瘤标志物水平,延长患者生存期,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

### 参考文献

- [1] 马建辉. 中国晚期肾癌靶向治疗的现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(24): 1223-1225. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.24.918.
- [2] 曹达龙, 叶定伟. 转移性肾癌中免疫治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(10): 829-832. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.011.
- [3] HE Y, GUO Y, CHEN J, et al. Multiple antigen stimulating cellular therapy (MASCT) for hepatocellular carcinoma after curative treatment: a retrospective study [J]. J Cancer, 2018, 9(8): 1385-1393. DOI: 10.7150/jca.23725.
- [4] CHENG W, KLETAS V, KOLLMANNBERGER C, et al. Survival outcomes associated with different sunitinib dosing regimens in metastatic renal cell carcinoma [J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(1): 67-73. DOI: 10.1177/1078155219837333.
- [5] SNEED G T, LEE S, BROWN J N, et al. The role of pazopanib in non-clear cell renal cell carcinoma: a systematic review [J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(6): 419-424. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.09.001.
- [6] 唐兴国, 李斌斌, 刘宏伟. 舒尼替尼对晚期肾癌具有一定疗效[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(8): 3798-3802. DOI: 10.13417/j.gab.038.003798.
- [7] 潘晓东, 赵奕飞, 刘鹏霞, 等. IL-17 基因 rs763780 位点的多态性与胃癌易感性的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25: 1148-1153. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.011.
- [8] LI J, ZENG M, YAN K, et al. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma through inhibiting apoptosis induced by IFN- $\gamma$  [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2): 525-531. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.134.
- [9] 孙雪梅, 杨敏, 田鹏, 等. 宫颈癌组织和外周血 HIF-1 $\alpha$ 、PDGF、VEGF 和 Ang-2 表达与 MVD 的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(6): 554-558. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.06.014.
- [10] 赵军华, 周志杰, 崔吉冈, 等. miR-138-5p 靶向缺氧诱导因子对人肾癌细胞 GRC-1 生长、侵袭和迁移的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(5): 564-569. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.010.
- [11] MURÚA-LÓPEZ C D C, GONZÁLEZ-OROZCO M, LÓPEZ-MORENO H S. The plasmacytoid dendritic cells evoke *Salmonella*-specific CTL effector response [J]. Biomedica, 2019, 39 (supl. 2): 172-181. DOI: 10.7705/biomedica.v39i3.4349.
- [12] SCHÖNFELD M, KNACKMUSS U, CHANDORKAR P, et al. Co- but not sequential infection of DCs boosts their HIV-specific CTL-stimulatory capacity [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1123. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01123.
- [13] 斯楼斌, 黄健楠, 张明子, 等. 2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩成纤维细胞活性及 Bcl-2 和 Bax 表达水平的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15: 1409-1411. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.12.12.
- [14] 李帆, 史鹏燕, 张慧, 等. 生存素抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞的靶向性杀伤乳腺癌细胞的研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2017.01.005.
- [15] 宿佳, 王雨桐, 祁馨卉, 等. 氧化型甘露聚糖修饰的肿瘤细胞疫苗诱导 CTL 的抗肿瘤免疫效果评价[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(5): 420-424. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.05.008.
- [16] TOMITA Y, NAITO S, SASSA N, et al. Sunitinib versus sorafenib as initial targeted therapy for mCC-RCC with favorable/intermediate risk: multicenter randomized trial CROSS-J-RCC [J]. Clin Genitourin Cancer, 2020, 18(4): e374-e385. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.01.001.
- [17] 陈卫东, 刘怀民, 张凤仙, 等. 分子靶向药物治疗转移性肾细胞癌的疗效及对患者生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2018, 16(8): 1001-1004. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.08.22.
- [18] 朱盼荣, 梁利军, 夏铀铀, 等. 阿帕替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗肾癌后腹膜淋巴结转移一例[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(3): 315-317. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.018.

收稿日期: 2020-01-16 校稿: 李征于静

本文引用格式: 朱明挺, 刘智明, 包国雁. 舒尼替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗晚期转移性肾细胞癌的临床疗效及安全性[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 215-220. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.12.

Cite this article as: ZHU Mingting, LIU Zhiming, NIE Guoyan. Clinical efficacy and safety of sunitinib combined with multi-target antigen peptide autoimmune cells in the treatment of advanced metastatic renal cell carcinoma [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(2): 215-220. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.12.