

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.013

· 临床研究 ·

## DC疫苗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗转移性肾癌的长期疗效分析

杨岩丽, 王丹红, 廖丽, 孙鹏, 胡亮钉, 陈虎(中国人民解放军总医院 第五医学中心 造血干细胞移植科, 北京 100071)

**[摘要]** **目的:** 评价树突状细胞(DC)疫苗联合细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞治疗转移性肾癌的长期临床疗效及随访观察。**方法:** 选择2011年1月至2013年12月于中国人民解放军总医院第五医学中心造血干细胞移植科接受DC疫苗联合CIK细胞治疗的29例转移性肾癌患者, 其中男性24例、女性5例, 中位年龄55岁(32~81岁)。一线治疗12例, 分子靶向药物或细胞因子治疗进展后二线治疗6例, 三线及以上治疗11例(包括二次手术治疗、细胞因子治疗和多线分子靶向药物治疗)。通过基因转染技术获得成熟的DC疫苗, 体外细胞培养技术获得CIK细胞, 经淋巴引流区及静脉输注方式按疗程回输患者体内, 评价其长期临床疗效及总体生存率。**结果:** 29例患者中位随访时间5年(1~7年)。治疗疗程 $\geq 2$ (2~23个疗程)。疗效评价: 完全缓解1例(3.4%), 部分缓解9例(31%), 疾病稳定13例(44.8%), 疾病进展6例(20.7%)。客观反应率34.4%, 疾病控制率79.2%。疾病稳定1年以上19例(65.5%)。1、3、5年生存率分别为93.1%(27/29)、65.5%(20/29)和51.7%(15/29)。中位无进展生存期及中位生存期均未达到。治疗期间均未观察到3级以上不良反应发生。**结论:** DC疫苗联合CIK细胞治疗转移性肾癌疗效肯定, 可获得良好的疾病控制率及长期生存, 安全性可控, 延长了晚期肾癌患者的生存期。

**[关键词]** 转移性肾癌; 树突状细胞; 肿瘤疫苗; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 长期临床疗效

**[中图分类号]** R730.51; R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0695-05

## Long-term efficacy of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

YANG Yanli, WANG Danhong, LIAO Li, SUN Peng, HU Liangding, CHEN Hu (Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the long-term clinical efficacy and follow-up of dendritic cell (DC) vaccines in combination with cytokine-induced killer cell (CIK) treatment in metastatic renal cell carcinoma. **Methods:** From January 2011 to December 2013, 29 patients with metastatic renal cell carcinoma (pathologically confirmed as renal clear cell carcinoma) were treated by DC vaccines-CIK at the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital. The 29 patients included 24 male and 5 female, with a median age of 57(32-81) years old. Mature DC vaccine was obtained by gene transfection technology and CIK cells were obtained by *in vitro* culture; and DC vaccine-CIK was infused back to patients through lymphatic drainage area and vein by each course. Twelve patients received first line treatment, 6 patients received second line treatment after the disease progression by targeted drug therapy or cytokine therapy, and 11 patients received third-line treatment or above. The long-term clinical efficacy and overall survival rate were evaluated. **Results:** The median follow-up time was 5 (1-7) years. Treatment cycle was over 2 (2-23) cycles. One case (3.4%) achieved complete remission, 9 cases (31%) achieved partial responses, 13 cases (44.8%) demonstrated stable disease over 3 months and 6 patients (20.7%) developed progressive disease. The objective response rate was 34.4%, and the disease control rate was 79.2%. Stable disease for more than one year realized in 19 cases (65.5%). The 1-, 3- and 5-year survival rates were 93.1% (27/29), 65.5% (20/29) and 51.7% (15 / 29), respectively. Neither the median progression-free survival (PFS) nor the median survival time was achieved. No adverse reactions above grade 3 were observed during treatment. **Conclusion:** DC vaccines-CIK therapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma is affirmative; it achieved good disease control and long-term survival with

**[基金项目]** 国家科技重大专项“十二五”计划基金资助项目(No.2009zx09503)。Project supported by the National Science and Technology Major Special "Twelfth Five-Year Plan" Foundation(No.2009zx09503)

**[作者简介]** 杨岩丽(1976-), 硕士生, 主治医师, 主要从事肿瘤生物治疗的临床研究, E-mail: yang307307@163.com

**[通信作者]** 胡亮钉(HU Liangding, corresponding author), 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事血液肿瘤生物治疗的临床研究, E-mail: huliangding@sohu.com; 陈虎(CHEN Hu, co-corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗的临床研究, E-mail: chenhu217@aliyun.com。

controllable safety, and prolonged the survival time for advanced renal cell carcinoma patients.

**[Key words]** metastatic renal cell carcinoma; dendritic cell (DC); tumor vaccines; cytokine-induced killer (CIK) cell; long-term clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(6): 695-699. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.013]

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占全部原发性恶性肾脏肿瘤的90%,其中肾透明细胞癌(clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC)为主要的病理类型,约占全部肾细胞癌的80%<sup>[1-2]</sup>。基于IARC制定的关于癌症发生及死亡的GLOBOCAN 2018评价标准,预计2018年全球将新发肾癌病例403 262例,约占全球新发肿瘤的2.2%,由肾癌致死病例175 098例<sup>[3]</sup>。由于缺乏特异的生物学标志及其隐匿的临床症状,大约1/3的肾癌初诊时已发生远处转移。另有1/5肾癌患者根治术后出现复发或转移。因此,肾癌又被称为“沉默肿瘤”。不同于其他上皮组织肿瘤,肾癌对化疗及其他传统肿瘤治疗方法均不敏感,一旦发生转移,很难获得长期生存。分子靶向药物治疗虽然为肾癌的治疗带来新的选择,但随着人们对其毒副作用及耐药性的认识,靶向药物仍然无法使进展期肾癌患者获得满意的临床疗效和长期生存。作为免疫原性很强的肿瘤,免疫疗法始终是治疗转移性肾癌的研究热点。本研究对接受DC(dendritic cell, DC)疫苗联合细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗的转移性29例肾癌患者进行了1~7年的随访,对其长期的临床疗效、安全性及总生存率进行了评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2011年1月至2013年12月中国人民解放军总医院第五医学中心造血干细胞移植科接受DC疫苗联合CIK细胞治疗的29例转移性肾癌患者,均接受至少2个周期DC疫苗联合CIK细胞免疫治疗,存在至少一处可评估病灶。所有病例转移病灶均经病理组织学证实,或至少2位影像学专家确诊。29例患者中男性24例、女性5例;年龄32~81岁,中位年龄55岁。纳入标准:ECOG评分 $\leq 2$ 分;有充分的器官功能;预期生存时间 $> 3$ 个月;所有病例均接受过肾癌根治手术,病理诊断均为ccRCC。排除标准:脑转移患者;存在其他恶性肿瘤及传染性疾病者;存在严重的病毒或细菌感染;大手术伤口未完全愈合者;怀孕期或哺乳期妇女;存在自身免疫性疾病病史者;对生物制品过敏者。本临床研究经医院伦理委员会审查批准,所有患者均签署知情同意书。患者一般资料见表1。

### 1.2 主要试剂与仪器

细胞培养箱及A2生物安全柜(美国Thermo公司),FACS Van-tage SE流式细胞仪(美国BD公司),倒置显微镜(日本Olympus公司),GT-T551(日本TaKaRa公司),淋巴细胞分离液(天津市灏洋生物制品科技公司),人血清白蛋白(奥地利Baxter AG公司),Cat LTS1077、rGM-CSF及rIL-4(厦门特宝生物工程公司)。

表1 29例转移性肾癌患者临床资料

Tab.1 Clinical data of 29 patients with metastatic renal cell carcinoma

Clinical index	Clinical data
Age (t/a)	
Mean	55
Range	32-81
Gender [n(%)]	
Male	24(82.8)
Female	5(17.2)
Previous nephrectomy	
RCC subtype	
Clear cell	29(100.0)
None-clear cell	0(0)
ECOG performance status [n(%)]	
0	6(20.6)
1	13(44.8)
2	10(34.5)
Number of metastatic organs	
Range(n)	1-7
$\leq 2$	13
$> 2$	16

### 1.3 细胞培养

通过费森尤斯细胞分离机无菌采集患者抗凝全血50~60 ml,加淋巴细胞分离液制备PBMC,按照 $(8\sim 12) \times 10^7$ 的细胞密度接种入75 cm<sup>2</sup>的培养瓶中,37℃贴壁培养30 min;取出培养瓶,将悬浮细胞按 $1 \times 10^6$ /ml的密度接种于培养袋,加入IFN- $\gamma$  100 ng/ml、IL-2 500 U/ml,第2天加入50 ng/ml Anti-CD3单抗,保持细胞密度在 $(1\sim 2) \times 10^6$ /ml,于第11至13天收集CIK细胞;贴壁细胞加入GM-CSF 1 000 U/ml、IL-4 500 U/ml,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱中,饱和湿度条件下培养4 d

换液,再加入TNF- $\alpha$  100 ng/ml继续培养3 d,于第6天将重组腺病毒载体编码的survivin和muc-I基因转染DC,在第7天收获成熟的DC疫苗。

#### 1.4 细胞回输前检测与鉴定

细胞输注前于显微镜下观察DC及CIK细胞的形态,同时取样送检测内毒素、支原体、衣原体、细菌和真菌。流式细胞仪检测DC及CIK细胞表型。

#### 1.5 治疗方案

采集PBMC当日计为第0天,第7、9、11、13天分6个点皮下注射DC悬液1 ml,注射部位分别为双侧锁骨上、双侧腋下、双侧腹股沟区浅表淋巴结区,总细胞计数为(3~10) $\times 10^7$ 个;第11、13天静脉回输CIK细胞悬液100 ml,总细胞计数为(2~15) $\times 10^9$ 个。每个疗程间隔3个月,直至疾病进展或患者自行终止治疗。

#### 1.6 临床疗效评价

临床疗效采用影像学检查(CT或MRI)为测定肿瘤病灶主要方式,按照实体瘤评价标准,根据靶病灶最大径改变评估病情变化。评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progress disease, PD)4个水平,以CR+PR计算客观缓解率(objective response rate, ORR),以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。治疗期间,前2个周期每周进行疗效评价,之后每2周期进行疗效评价。治疗结束后,每3~6个月评估病情,2年后每6~12个月评估病情并回访。不良反应按WHO(1998)统一标准进行评价,分为0~4度。

#### 1.7 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件,计算ORR、DCR及患者总体生存情况。采用Kaplan-Meier统计模型绘制生存曲线分析及图形拟合。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

29例患者中位随访时间5年,其中失联病例2例,以其末次回访时间作为患者生存期。所有患者接受DC疫苗联合CIK治疗 $\geq 2$ 个疗程(2~23个疗程)。疗效评价:CR 1例(3.4%),PR 9例(31%),SD 13例(44.8%),PD 6例(20.7%)。ORR 34.4%,DCR 79.2%。疾病稳定1年以上19例(65.5%)。1、3、5年生存率分别为93.1%(27/29),65.5%(20/29),51.7%(15/29)。截止末次回访时间(2018年12月),疾病维持稳定4例(13.8%)、存活病例9例(31.0%)。患者基线水平与5年生存率分析见表2。Kaplan-Meier生存曲线见图1。

表2 患者基线水平与5年生存率分析[n(%)]

Tab.2 Baseline characteristics and 5-year survival rate of patients [n(%)]

Characteristic	Survival $\geq 5$ years (N=15)	Survival <5 years (N=14)
Age (t/a)		
≤60	13(61.9)	8(38.1)
>60	2(25.0)	6(75.0)
Gender		
Male	13(54.1)	11(45.8)
Female	2(40.0)	3(60.0)
ECOG performance status		
0-1	14(73.7)	5(26.3)
2	1(10.0)	9(90.0)
Number of metastatic organs		
≤2	12(57.1)	9(42.9)
>2	3(37.5)	5(62.5)
Treatment course		
≤3	3(37.5)	5(62.5)
>3	12(57.1)	9(42.9)

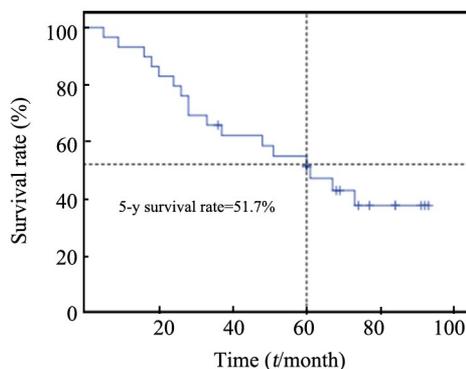


图1 Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curve for overall survival

### 2.2 安全性评价

5例(17.2%)患者观察到轻度流感样症候群症状,主要表现为乏力、肌肉酸痛,均于治疗后次日症状缓解。1例(3%)患者观察到单侧腹股沟注射部位皮肤轻度红肿,更换注射部位后,2 d内缓解。所有患者治疗前后均未观察到3级以上不良反应发生。

## 3 讨论

转移性肾癌的治疗主要以免疫治疗和靶向治疗为主。肾癌是以高免疫原性为特点的恶性肿瘤,肾癌的免疫治疗有着长久的发展历史。1992年IL-2被获准用于转移性肾癌的治疗,有研究<sup>[4]</sup>显示,高剂量IL-2对于转移性肾癌患者可获得20%~25%的总体

反应率及8%~10%的CR。虽然少部分转移性肾癌患者可以获得长期缓解,但其中位生存期并无明显改善,并且受限于其严重的毒副反应,临床获益有限。

近年来,随着肿瘤免疫治疗的发展,免疫检查点抑制剂的发现,免疫治疗再次成为进展期肾癌治疗的研究热点。目前,肾癌的免疫治疗研究主要集中在以下几点:(1)治疗性疫苗;(2)过继性T细胞回输和CAR-T细胞治疗;(3)非特异性免疫药物IL-2的全新分子学研究;(4)免疫检查点抑制剂;(5)新的免疫哨卡的发现<sup>[5]</sup>。

DC是已知人体免疫系统中最主要的抗原提呈细胞。常被用来制作多种肿瘤疫苗,以诱导特异性肿瘤免疫反应。据美国药物研究与生产商协会(PhRMA)2017年11月9日发布的《2017年疫苗研发报告(修订版)》(Medicines in Development for Vaccines 2017 Update),经对美国国立卫生研究院(NIH)的“ClinicalTrial.gov”数据库检索,肿瘤疫苗的研究项目以DC疫苗为最多,共有6种<sup>[6]</sup>。

本研究通过重组腺病毒载体编码的survivin和MUC-1基因转染DC,获得成熟的DC疫苗,回输至患者体内从而刺激活化体内CD8<sup>+</sup>T细胞,促进其识别并杀伤肿瘤细胞,发挥有效的抗肿瘤效应。Survivin是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)家族重要成员之一。具有抑制细胞凋亡的作用,在多种肿瘤中,具有高度的表达特异性。SHI等<sup>[7]</sup>在中国人群中研究发现,survivin表达与肾癌患者临床分期和病理分级有明显相关性;survivin阳性表达的患者临床分期和病理分级较高,患者生存期较短;survivin可以作为肾癌患者预后的独立的预测指标。另一项在中国人群中研究<sup>[8]</sup>发现,90例行手术治疗的肾透明细胞癌患者,术前没有进行化疗、放疗或者药物治疗,survivin在肾透明细胞癌组织中表达率为82.2%。

MUC-1属于肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)高表达的范畴,在许多癌症的肿瘤细胞中都存在MUC-1高表达和低糖基化<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>表明,在近86%的腺癌中都有异常MUC-1的高表达。MUC-1分布于肿瘤细胞表面,由重复的20个氨基酸序列组成异常糖基化的膜蛋白,因此具有高免疫原性。研究<sup>[11-12]</sup>显示,MUC-1的高表达与肿瘤细胞迁移,抗细胞凋亡及化疗不敏感相关。不仅如此,MUC-1还参与了免疫抑制,抑制T细胞增殖。

本研究中29例转移性肾癌患者通过治疗获得了34.4% ORR及79.2% DCR。其中疾病稳定1年以上19例(65.5%),5年生存率51.7%,显示了良好的临床

效果,部分患者获得了长期临床缓解及生存。通过亚组分析可以看出,男性与女性患者之间治疗效果无明显差别。60岁以下患者更容易获得长期生存。同样的,ECOG评分0~1分患者及转移器官小于3个的患者可获得较长生存时间及疾病缓解时间,提示较小的肿瘤负荷从免疫治疗中获益更大。29例患者中,1例CR及9例PR患者缓解病灶均为肺转移病灶,提示肺转移相较其他器官转移更容易获得缓解及控制。29例患者中,2例患者在治疗早期仍有疾病进展,而随着治疗次数的增加,获得疾病稳定并长期带瘤生存,这也与免疫治疗的特性相符。

2016年张金超等<sup>[13]</sup>曾对转移性肾癌患者接受DC-CIK治疗前后淋巴细胞亚群变化进行分析总结,结果显示,与治疗前比较,Th1细胞有显著升高趋势;多次治疗治疗后,调节性T细胞(Treg)计数有显著下降趋势;其他淋巴细胞亚群治疗前后对比均未观察到明显变化。

本研究中位随访时间为5年(1~7年),对肿瘤免疫治疗的长期临床效果观察和研究进行了补充。截止末次回访时间(2018年12月),疾病维持稳定4例,存活病例9例,提示其较好的长期治疗效果。同时相对于舒尼替尼等分子靶向药物高达95%的药物不良反应率<sup>[14]</sup>,DC疫苗联合CIK细胞治疗显示了良好的治疗耐受性,治疗期间未观察到3/4度不良反应发生,改善了晚期肾癌患者的生活质量,提高了患者的治疗依从性。KIM等<sup>[15]</sup>2007年观察11例转移性肾癌患者自体肿瘤裂解物致敏DC疫苗治疗的效果,中位OS为29个月,DC疫苗延长转移性肾癌患者的长期生存率。2015年一项关于自体DC疫苗联合舒尼替尼的2期临床研究入组21例转移性肾癌患者,结果显示中位OS为33个月(95%CI 9.4~57.1),截止该研究随访结束,有7例患者(33%)存活超过4年<sup>[16]</sup>。以上研究均显示了DC疫苗对晚期肾癌较强的疾病控制率,及良好的临床效果,与本研究结果相符。2012年的一项阿昔替尼2期临床试验中,共入组52例细胞因子耐药的转移性肾癌患者,其接受阿昔替尼治疗的5年生存率20.6%<sup>[17]</sup>。2015年一项舒尼替尼全球扩大临床试验<sup>[14]</sup>招募了包括来自50个国家的4543例接受舒尼替尼治疗的患者,研究结果显示,患者的客观缓解率为16%,中位无进展生存期和中位总生存期分别为9.4个月(95%CI: 8.8~10.0个月)及18.7个月(95%CI: 17.5~19.5个月)。本研究结果的客观反映率及5年生存率均优于分子靶向药物治疗。

综上所述,本研究结果显示了DC疫苗联合CIK细胞治疗在转移性肾癌治疗中良好的临床效果,使晚期肾癌患者保障生活质量的同时获得了长期的临

床缓解及生存,为晚期肾癌患者提供了一种新的治疗选择。但入组病例较少,值得后续进一步扩大样本量进行研究分析。

2018年是肿瘤免疫治疗突飞猛进的一年,免疫检查点抑制剂的发现、CAR-T细胞研究的进展,为肿瘤治疗的观点带来了革命性的改变。如何提高T细胞识别能力及T细胞的活化功能一直是研究人员的主要研究方向,免疫靶点的研究主要从活化T淋巴细胞入手,而肿瘤疫苗的研究主要提高T细胞的识别能力,两者结合有望成为未来肿瘤免疫研究的主要热点。

### [参考文献]

- [1] MOCH H, GASSER T, AMIN M B, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors[J]. *Cancer*, 2000, 89(3): 604-614.
- [2] LEIBOVICH B C, LOHSE C M, CRISPEN P L, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 183(4): 1309-1315. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.035.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.[PubMed]
- [4] MCDERMOTT D F, CHENG S C, SIGNORETTI S, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 561-568[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315731/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1520.
- [5] ANSELMO DA COSTA I, RAUSCH S, KRUCK S, et al. Immunotherapeutic strategies for the treatment of renal cell carcinoma: Where will we go? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4): 357-368. DOI:10.1080/14737140.2017.1292138.
- [6] CATALÁ - LÓPEZ F, PEIRÓ S, GÈNOVA-MALERAS R, et al. PHP7 orphan drugs for rare diseases in the european union: bridging the gap between drug development and unmet medical needs? [J]. *Value Health*, DOI: 10.1016/j.jval.2011.08.559.
- [7] SHI Z G, LI S Q, LI Z J, et al. Expression of vimentin and survivin in clear cell renal cell carcinoma and correlation with P53 [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(1): 65-73. DOI:10.1007/s12094-014-1199-1.
- [8] LIU S L, QI L, YU Q X, et al. Survivin and HLA-I expression predicts survival of patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 8281-8288. DOI: 10.1007 / s13277-014-2058-y.
- [9] ROULOIS D, GRÉGOIRE M, FONTENEAU J F. MUC1-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer therapy: induction and challenge [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 871936[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591236/>. DOI:10.1155/2013/871936.
- [10] SITU D R, WANG J, MA Y, et al. Expression and prognostic relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(Suppl 1): S596-S604. DOI: 10.1007/s12032-010-9752-4.
- [11] RAINA D, AGARWAL P, LEE J, et al. Characterization of the MUC1-C cytoplasmic domain as a cancer target[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135156[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534190/>. DOI:10.1371/journal.pone.0135156.
- [12] MELLSTEDT H, VANSTEENKISTE J, THATCHER N. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: investigational approaches and clinical experience[J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(1): 11-17. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.02.023.
- [13] 张金超, 杨岩丽, 孙雪冬, 等. 自体树突细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗转移性肾癌的疗效分析及随访观察[J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(10): 827 - 832. DOI: 10.11855 / j. issn. 0577 - 7402.2016.10.07.
- [14] GORE M E, SZCZYLIK C, PORTA C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 2015, 113(1): 12-19[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647545/>. DOI: 10.1038/bjc.2015.196.
- [15] KIM J H, LEE Y, BAE Y S, et al. Phase I/II study of immunotherapy using autologous tumor lysate-pulsed dendritic cells in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(3): 257-267. DOI:10.1016/j.clim.2007.07.014.
- [16] AMIN A, DUDEK A Z, LOGAN T F, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 14[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404644/>. DOI:10.1186/s40425-015-0055-3.
- [17] RINI B I, DE LA MOTTE ROUGE T, HARZSTARK A L, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(2): 107-114. DOI:10.1016/j.clgc.2012.12.004.

[收稿日期] 2019-03-15

[修回日期] 2019-05-26

[本文编辑] 王映红