

·专家述评·

2024年肾癌诊治进展

胡旭, 李响*

(四川大学华西医院 泌尿外科, 成都 610041)

摘要: 本文简要介绍2024年肾癌诊治方面的重要研究进展。除有关免疫/靶向治疗的系列临床Ⅲ期研究的长期随访结果被陆续报道外, 针对肾透明细胞癌靶向放射性核素药物(如CAIX和CD70等)取得初步进展, 可能为其诊断和治疗提供新的策略。立体定向放射治疗可能成为不适合/拒绝手术患者有效的替代性局部治疗手段。围手术期系统性治疗, 特别是针对局部进展期肾癌伴有静脉瘤栓的患者, 多个前瞻性研究取得了较好疗效, 为肾癌新辅助治疗积累了参考数据。有关局部高危肾癌术后辅助治疗的Ⅲ期研究, 帕博利珠单抗取得了长期的总生存期获益, 而纳武利尤单抗的结果没有显示出患者预后的改善, 因此还需要后续进一步探索。转移性肾癌一线治疗, 国内开展的ETER-100研究为靶向联合PD-L1单抗治疗提供了有力支持。数个研究显示一线靶向联合治疗失败后继续使用免疫联合靶向药物不能获益, 可能更适合选择靶向单药治疗, 新型靶向药物HIF-2 α 抑制剂成为未来治疗的希望。多组学测序及生物标志物的探索, 有助于更加个体化和精准化治疗策略的选择, 从而提高患者治疗效果, 改善远期生存。

关键词: 肾细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 靶向治疗; 生物标志物

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2025)01-0031-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2025.01.05

Advances of renal cell carcinoma in 2024

Hu Xu, Li Xiang

*Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China**Corresponding author: Li Xiang, E-mail: xiangli87@hotmail.com*

Abstract: This article briefly introduces the important research progress in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma (RCC) in 2024. In addition to the long-term follow-up results of a series of Phase III clinical studies on immune/targeted therapy, targeted radionuclide drugs (such as CAIX and CD70) for RCC have made some important progress, providing new possibilities for the diagnosis and treatment of RCC. In terms of perioperative management, stereotactic ablative body radiotherapy may become an alternative for localized RCC patients who are not suitable or refuse surgery. In the field of neoadjuvant therapy, especially for patients with locally advanced RCC with venous tumor thrombus, supporting the application of neoadjuvant ICI combined with targeted therapy. As for adjuvant therapy, pembrolizumab achieved the long-term overall survival benefit, while nivolumab can't improve the patient's prognosis, so it is necessary to screen the appropriate population and avoid serious adverse events. The domestic ETER-100 study reported this year strongly supports for the first-line targeted therapy combined with PD-L1 inhibitor in RCC. After the failure of first-line ICI-based treatment, the continued ICI combined with targeted drugs can't achieve benefit. Targeted therapy alone may be more appropriate, especially the novel targeted drug HIF-2 α inhibitor. The exploration of multi-omics sequencing and biomarkers will help to select more individualized and precise treatment strategies, to improve the treatment effect and long-term survival of patients.

Keywords: Renal cell carcinoma; Immune checkpoint inhibitors; Targeted therapy; Biomarker

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。根据国际癌症研究机构发布的 GLOBOCAN 2022 最新统计, 2022 年全球新增 RCC 病例约 43 万例, 占有所有癌症新发病例的 2.2%^[1]。随着相关临床试验的开展, 免疫联合靶向治疗已显著改善晚期肾癌患者预后。与此同时, 放射性核素药物, 新型免疫检查点抑制剂和靶向药物也在肾癌中相继开展研究, 为肾癌患者的诊治提供新的手段。由于多组学技术的推广, 对于肾癌的分子特征和生物学行为的认识也更加深入, 有助于指导临床医师对患者进行分层管理以及治疗策略的选择。本文主要对 2024 年肾癌上述相关领域在国际专业顶尖杂志和美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)、欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 等会议发表报告的重要研究进展予以简要介绍。

1 肾癌放射性核素药物诊疗新策略

目前肾脏占位的传统诊断手段仍存在局限性, CT、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等技术区分良性或恶性病变上仍有不足, 而穿刺活检不仅是侵入操作而且容易出现漏诊。CAIX 是一种由低氧诱导而表达于细胞表面的跨膜蛋白, 在透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 中高表达。^{[89Zr]Zr-girentuximab} 是一种抗体偶联药物, 其中的 girentuximab 为靶向于 CAIX 的特异性抗体, ⁸⁹Zr 则是具有放射性标记的载荷, 可以帮助区分 ccRCC 和其他病变。ZIRCON 是一项前瞻性、开放标签、多中心、III 期临床试验, 纳入 18 岁及以上, 肾脏占位怀疑为 ccRCC 且直径不超过 7 cm (cT1), 并计划行肾切除术的患者^[2]。主要终点是 ^{[89Zr]Zr-girentuximab} PET-CT 检查检测 ccRCC 的敏感性和特异性, 以组织病理学为金标准。300 例患者接受 ^{[89Zr]Zr-girentuximab} PET-CT 检查, 其中 284 例 (95%) 可纳入进行评估。平均敏感性为 85.5% (95%CI 85.1~89.6), 平均特异性为 86.7% (95%CI 80.1~93.1)。大多数不良事件与 ^{[89Zr]Zr-girentuximab} 无关或不太可能相关, 且多数 (193/261, 74%) 发生在手术期间或手术后。最常见的 3 级或更严重的不良事件是手术后出血 (6/216, 2%)、尿潴留 (3/216, 1%) 和高血压 (3/216, 1%)。300 例患者中有 25 例 (8%) 报告了 52 例严重不良事件, 其中 51 例 (98%) 发生在手术后。未发生治疗相关死亡。^{[89Zr]Zr-girentuximab} PET-CT 具有良好的安全性, 是一种预

测效能高、非侵入性的新型 ccRCC 的影像诊断方式。

肿瘤坏死因子超家族成员 CD70 是另一个重要的肿瘤相关靶点。肿瘤细胞上表达的 CD70 可通过与肿瘤微环境中表达的 CD27 结合, 促进免疫逃避和肿瘤进展。CD70 在 ccRCC 中阳性率超过 85%, 而在正常肾脏中没有表达, 使得 CD70 成为研发 ccRCC 特异性诊疗一体化探针的优选靶点。WU 等^[3]首先制备了高纯度、高亲和力的 CD70 特异性单域抗体 RCCB6, 后续成功制备了 CD70 特异性单域抗体探针 ^{[18F]RCCB6}, 并验证了其良好的放射化学纯度和体外稳定性。之后在肾癌 PDX 模型中观察了 ^{[18F]RCCB6} 在 CD70 阳性肿瘤模型中的诊断效能。该研究团队后续又在了一项前瞻性临床试验 (NCT06148220) 观察了 ^{[18F]RCCB6} PET/CT 在转移性 RCC 患者中的临床价值^[4]。在纳入的 15 例患者中, 第 1 组的 11 例患者接受了 ^{[18F]RCCB6} PET/CT, 以评估疾病范围或疑似转移灶的性质。^{[18F]RCCB6} PET/CT 发现了传统成像方法漏诊的 24 个转移灶。在第 2 组中, 有 4 例 ccRCC 患者接受了两次 ^{[18F]RCCB6} PET/CT 检查, 以评估疗效或术后监测, 结果又发现了额外的 9 处转移灶。以上研究结果证明了 ^{[18F]RCCB6} PET/CT 在评估晚期 ccRCC 患者肿瘤负荷和治疗反应方面的价值, 提供了新的影像诊疗手段。

2 围手术期治疗进展

2.1 局部治疗

手术切除是 RCC 主要的治疗手段。然而, 并非所有患者都适合进行手术, 例如老年患者或伴有严重合并症的患者, 其手术风险较高。立体定向消融体放射治疗 (stereotactic ablative body radiotherapy, SABR) 是一种非侵入性治疗手段, 可以用于不能耐受或者拒绝手术治疗的肾癌患者。一项 II 期临床试验 (TROG 15.03 FASTRACK II) 评估了 SABR 治疗原发性肾细胞癌的疗效和安全性^[5]。该研究是一项国际性、非随机临床试验。入组标准包括: 年龄在 18 岁以上、活检证实为原发性肾细胞癌、且患者不适合手术或拒绝手术, 同时经过多学科决定, 认为需要积极治疗。对于肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 小于 30 ml/(min·1.73 m²)、肿瘤直径大于 10 cm 或紧邻肠道者则予以排除。主要终点是局部控制率。该研究共入组了 70 例患者, 中位年龄为 77 岁。中位随访时间为 43 个月, 随访期间未发生局部复发。癌症特异性生存率 (cancer-specific survival, CSS) 为 100%。12 个月时总生存率 (overall survival, OS)

为99%，36个月时OS率为82%。不良反应方面，10%的患者出现了3级治疗相关不良事件，但未观察到4级或更严重的不良事件，表明其安全性良好。该研究提供了SABR作为原发性肾细胞癌非手术治疗选择的有力证据，但仍需要通过更大规模、随机对照的临床试验来验证其结果。

2.2 新辅助治疗 静脉系统侵犯是局部晚期RCC的临床特点之一，约4%~15%的肾癌患者伴肾静脉或下腔静脉(inferior vena cava, IVC)癌栓(tumor thrombus, TT)，生存预后较差。肾根治性切除联合癌栓取出术是首选的治疗方式，但该手术操作复杂，围手术期并发症和死亡率较高。术前进行新辅助治疗以降低下腔静脉癌栓(IVC-TT)高度和分级，对于减少围手术期风险具有重要意义。2024年ASCO-GU会议上报道了一项单中心、开放标签、单臂Ⅱ期试验，拟纳入伴有IVC-TT的ccRCC患者^[6]。患者将接受帕博利珠单抗(200 mg, 静脉注射, 每21 d)和阿昔替尼(5 mg, 口服, 2次/d), 共4个周期。主要终点是新辅助治疗后IVC-TT反应(大小变化)。基线和治疗12周(4个周期)后将进行影像学评估, 以评估IVC-TT反应情况, 并且将在评估后2周(±7 d)内接受手术治疗。

中国人民解放军总医院也开展了一项Ⅱ期研究(NEOTAX)旨在评估特瑞普利单抗联合阿昔替尼新辅助治疗ccRCC伴IVC-TT患者的疗效和安全性^[7]。术前接受特瑞普利单抗(240 mg, 静脉注射, 每3周)联合阿昔替尼(5 mg, 2次/d)治疗4周期, 治疗完成后6周内进行手术切除。主要研究终点为IVC-TT降级率。研究共入组29例患者, 其中25例患者接受治疗并纳入分析。中位年龄为58岁。25例患者接受特瑞普利单抗联合阿昔替尼治疗12周后, 44.0%(11/25)的患者实现癌栓降级。24例(96.0%)患者的癌栓高度有不同程度的减少。中位随访时间为23.3个月, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为25.3个月。术后并发症发生率为57.1%(12/21), 最常见的是1/2级并发症(42.8%)。以上研究结果为靶免联合方案新辅助治疗肾癌伴静脉癌栓提供了证据。

2.3 辅助治疗 CheckMate914是一项两部分的随机Ⅲ期试验, 评估辅助纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(A部分)或纳武利尤单抗单药治疗(B部分)在肾切除术后复发高风险的局限性RCC患者中的疗效。既往公布的A部分数据显示, 与安慰剂相比, 辅助纳武利尤单抗联合伊匹木单抗并没有取得无疾

病生存(disease-free survival, DFS)的获益。今年公布了B部分的数据, 中位随访时间为27.0个月, 纳武利尤单抗与安慰剂相比, 主要终点盲法独立中心评价的DFS同样未取得获益($HR=0.87$, 95% CI 0.62~1.21, $P=0.40$)^[8]。两组均未达到中位DFS, 18个月DFS率分别为78.4%和75.4%。3~4级不良事件(adverse events, AE)在纳武利尤单抗单药组、安慰剂和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗患者的发生率分别为17.2%、15.0%和28.9%。任何级别的治疗相关AE分别导致9.6%、1.0%和28.4%的患者停药。

Ⅲ期KEYNOTE-564试验在前期的期中分析中已观察到帕博利珠单抗带来的DFS改善, 但是关键次要终点OS的数据还不够成熟, 今年公布了随访57个月后的OS数据^[9]。DFS获益与之前的分析一致($HR=0.72$, 95% CI 0.59~0.87)。与安慰剂相比, 帕博利珠单抗显著改善了OS($HR=0.62$, 95% CI 0.44~0.87, $P=0.005$), 比安慰剂组低38%。帕博利珠单抗组48个月的OS率为91.2%, 而安慰剂组为86.0%。本次安全性结果与之前的期中分析结果一致。与安慰剂组相比, 帕博利珠单抗组严重不良事件的发生率(20.7%比11.5%)、AE发生率(79.1%比53.0%)和3~4级AE发生率(53.0%比18.6%)较高。未发生治疗相关性死亡。

3 晚期肾癌的系统化治疗

3.1 一线治疗 北京大学肿瘤医院盛锡楠教授在今年ESMO年会上报告了ETER100研究, 这是一项随机、开放、阳性药物平行对照、多中心Ⅲ期临床研究, 旨在评估新型联合治疗方案安罗替尼(一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂)联合贝莫苏拜单抗(一种抗PD-L1单克隆抗体)一线治疗晚期不可切除或转移性RCC的有效性和安全性^[10]。主要终点是由盲法独立中心审查评估的PFS。ETER100研究共纳入531例患者, 其中266例接受贝莫苏拜单抗+安罗替尼治疗, 265例接受舒尼替尼治疗。截至2024年1月31日的中期分析结果显示: PFS方面实验组显著优于对照组($HR=0.53$, 95% CI 0.42~0.67, $P<0.0001$)。中位PFS分别为18.96个月和9.76个月。实验组客观缓解率(objective response rate, ORR)明显高于对照组(71.59%比25.10%, $P<0.0001$)。中位随访19.52个月时, 两组均未达到中位OS($HR=0.66$, 95% CI 0.48~0.92)。两组患者的安全性表现相似: ≥3级AEs(75.0%比74.62%)、导致治疗中断的

AEs (12.50%比6.44%) 和致命的AEs (4.92%比2.27%) 发生率相似。这一结果为晚期RCC患者提供了一种新的、有效的一线治疗选择。

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌 (fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, FH-deficient RCC) 是一种罕见的高侵袭性肾细胞癌亚型。华西医院研究团队发起的一项开放标签、单臂、多中心、II期试验 (NCT04387500), 观察信迪利单抗联合阿昔替尼在未接受治疗的晚期FH-deficient RCC患者的疗效和安全性。主要终点为ORR和PFS。2021年6月至2023年8月, 共筛选52例患者, 入组41例。中位随访时间为16.0个月。38例患者可用于疗效评估。ORR为60.5% (23/38), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为86.8%, 中位PFS为19.83个月。所有级别和 ≥ 3 级治疗相关AEs发生率分别为87.8% (36/41) 和22.0% (9/41)。该研究结果为FH-deficient RCC提供了新的治疗方案^[11]。

今年ASCO会议上中山肿瘤研究团队报道了一项单臂II期临床研究 (NCT05220267), 该研究评估了安罗替尼联合信迪利单抗作为晚期非透明细胞肾癌患者一线治疗的有效性和安全性^[12]。主要终点是PFS, 次要终点包括ORR、DCR、OS和安全性。从2022年4月至2023年12月, 纳入43例患者, 中位年龄为43岁 (18~79岁), 34例患者可评估。ORR和DCR分别为52.9%和94.1%。首次缓解的中位时间为3.7个月 (3.3~9.5个月)。截至2024年1月7日, 中位随访时间为8.5个月, 中位PFS为15.1个月。20.9% (9/43) 的患者发生治疗相关的3/4级AE, 没有发生与治疗相关的死亡。

ESMO会议上报道了一项针对非透明细胞肾癌的欧洲前瞻性随机试验SUNNIFORECAST的最终结果^[13]。按照1:1随机分配患者, 每3周一次静脉注射3 mg/kg纳武利尤单抗联合1 mg/kg伊匹木单抗, 直至疾病进展或出现不耐受, 或接受研究者选择的标准治疗 (standard of care, SOC)。主要终点是12个月的OS。共筛选了316例受试者。309例受试者随机分配接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 ($n=157$) 或SOC ($n=152$; 其中124例接受酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治疗, 17例接受TKI/IO联合治疗, 2例接受其他治疗, 9例未接受任何研究药物)。整个研究人群的12个月OS为82.5%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组的12个月OS为86.9%, 显著优于SOC组的76.8% ($P=0.014$)。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组的中位OS为42.4个月, 而SOC

组为33.9个月。两组之间的ORR (25.4%比23.3%) 和中位PFS (5.09个月比5.55个月) 未显著差异。该治疗方案可能是非透明肾细胞癌未来新的治疗策略。

3.2 后线治疗 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗是晚期肾细胞癌一线治疗的基石; 然而, 患者发生进展后的最佳治疗策略尚不清楚。

LITESPARK-005试验是一项多中心、开放标签的III期临床研究, 纳入接受过免疫检查点抑制剂和抗血管生成治疗进展的晚期ccRCC患者^[14]。患者按1:1的比例随机分配, 每天1次口服120 mg贝组替凡或10 mg依维莫司, 直到疾病进展或出现不可接受的毒性作用。主要终点是PFS和OS, 关键次要终点是ORR。贝组替凡组和依维莫司组的中位PFS均为5.6个月, 随访至18个月时, 贝组替凡组的患者总体OS率高于依维莫司组 (24.0%比8.3%, 双侧 $P=0.002$)。贝组替凡组的ORR也显著高于依维莫司组 (21.9%比3.5%, $P<0.001$)。贝组替凡和依维莫司组的 ≥ 3 级AE发生率分别为61.8%和62.5%, 严重AE导致治疗终止的比例分别为5.9%和14.7%。根据此试验结果, 美国食品药品监督管理局批准贝组替凡用于治疗接受免疫检查点和抗血管生成疗法后发生疾病进展的晚期RCC成人患者。

NKT2152是一种新型口服HIF-2 α 抑制剂, 在一项正在进行的I/II期临床试验 (NCT05119335) 中, 研究了NKT2152在ccRCC受试者中的安全性、药代动力学、药效学及临床疗效。设置了8个剂量递增队列, 纳入对标准疗法无效、ECOG状态为0~2和既往治疗 ≥ 1 线后进展的ccRCC患者。共入组96例受试者, 接受过4线或以上既往治疗的受试者占37%, 既往接受mTOR抑制剂的受试者占32%, 既往接受VEGFR-TKI的受试者占93%, 既往接受抗PD-L1治疗的受试者占98%。中位随访时间12个月后 (0.23~27个月), 40%的患者仍在接受治疗, 14%的患者因AE终止研究。最大耐受剂量未达到。在81例可评估疗效的患者中, 根据RECIST 1.1标准确认的ORR为24%, 中位PFS为7.5个月, 中位缓解持续时间未达到。NKT2152在既往接受过多线治疗的mccRCC患者中表现出显著的抗肿瘤活性, 且毒副反应与既往报道类似。

TiNivo-2研究是一项多中心、随机、开放标签的III期临床试验^[15]。研究纳入了在一线或二线治疗 (包括一种免疫检查点抑制剂) 期间或治疗后出现进展的晚期肾细胞癌患者, 并以1:1的比例随机分配至替沃扎尼联合纳武利尤单抗或替沃扎尼单药。主要终点

是由独立放射学审查的PFS。从2021年11月4日至2023年6月16日,共有343例患者被随机分配到治疗组($n=171$)或单药组($n=172$)。中位随访时间为12.0个月,治疗组的中位PFS(5.7个月比7.4个月; $P=0.49$),ORR(19.3%比19.8%)和中位OS(17.7个月比22.1个月; $P=0.98$)和单药治疗组类似。本研究提示ICI治疗失败的患者,纳武利尤单抗加用替沃扎尼并没有改善这类患者的预后。

4 组学特征及生物标志物探索

ccRCC具有显著的免疫和代谢异质性,武汉同济医院谌科教授团队对同济医院肾癌队列的100例ccRCC患者进行基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、空间转录组学分析^[16]。与先前的研究一致,高频基因突变有*VHL*、*PBRM1*等,血管生成、糖酵解和免疫信号通路活化。同时通过多组学分析,将肿瘤样本分为四种亚型,其中IM4肿瘤预后最差,表现出独特的代谢特征:营养摄取增加、ROS和脂滴水平降低、代谢活性低和增殖率较高。而ccRCC的特点是肿瘤细胞脂滴的积累,故将IM4这一特征命名为ccRCC的去透明细胞分化(decellularized clear cell differentiation, DCCD),与预后不良相关。利用IMmoton 151数据分析发现不同免疫亚型与治疗反应有关,而IM3和DCCD可能从靶免联合治疗中获益。

乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, pRCC)是较为少见的肾癌类型,患者术后转归个体差异性较大,临床缺乏准确的预测指标指导患者术后的诊疗决策。中山一院团队纳入来自三个独立队列的793例pRCC患者(训练集、独立验证集和TCGA集)^[17]。该研究开发了一个多分类器系统,该系统集成了基于四个长链非编码RNA的分类器、基于WSI的分类器和使用Cox回归系数的临床病理分类器。多分类系统模型预测无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的C指数为0.831,明显高于任何单个分类系统(C指数0.661~0.760, $P<0.01$)。按临床变量(年龄、性别、分级和分期)分层时,多分类系统模型仍然可以有效预测RFS和OS。多分类系统模型在预测RFS方面比任何单一组学特征都更准确,有助于指导pRCC术后随访及辅助治疗决策。

CheckMate 9ER试验结果表明,对于未经治疗的局部晚期/转移性RCC患者,纳武利尤单抗联合卡博替尼显著改善患者生存,但并非所有患者均可获得持续缓解。由于目前缺乏预测性生物标志物,因

此需要进一步明确最有可能从联合治疗中受益的患者。2024年ESMO会议上报道了一项研究,其基于CheckMate 9ER队列使用一种基于液体活检的新型糖蛋白质组学平台研究了蛋白质糖基化对RCC治疗疗效的预测以寻找生物标志物^[18]。研究结果表明,蛋白质岩藻糖基化和唾液酸化机制或许可潜在驱动纳武利尤单抗联合卡博替尼和舒尼替尼耐药。参与补体级联反应和脂质代谢的血清糖蛋白可预测纳武利尤单抗联合卡博替尼治疗疗效。

免疫微环境在免疫治疗中发挥关键作用,之前有研究发现抗原提呈但未最终耗尽的CD8+TILs(即CD8+PD1+TIM3-LAG3-TILs)水平与纳武利尤单抗治疗疗效相关。基于CheckMate-214临床试验,一项研究评估了该生物标志物在接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗与舒尼替尼治疗的mccRCC患者中的预测价值^[19]。与纳武单抗单药治疗相比,治疗前CD8+PD1+TIM3-LAG3-TILs水平与纳武利尤单抗+伊匹木单抗的临床治疗疗效不相关。这些结果表明,肿瘤内T细胞炎症的基线水平并不能预测ccRCC对基于抗CTLA4的治疗反应,这可能与抗CTLA4治疗(伊匹木单抗)可以招募新的T细胞进入肿瘤有关。

FH-deficient RCC是一种预后极差的特殊肾癌亚型。目前缺乏标准的治疗方案以及相关分子特征。华西医院团队回顾了2009-2022年间来自国内15家中心的91例患者。分析发现在局限性疾病中,细胞周期相关信号通路和MYC转录活性升高可能和快速进展密切相关。进一步通过多组学分析靶免治疗疗效相关因素,发现经典的临床病理特征,基因组特征等都不能有效预测转移性FH-deficient RCC患者靶免治疗疗效。通过单细胞测序,发现活化/记忆的CD4/CD8细胞可能预测FH-deficient RCC免疫治疗疗效。并且进一步构建了6-gene-signature,有助于指导临床治疗决策^[20]。*TFE3*重排型肾细胞癌同样是一种预后差的肾癌亚型,华西医院团队回顾分析2011-2023年间38例转移性*TFE3*重排型肾癌患者发现一线靶免治疗相较于靶向治疗可改善PFS,并且在*ASPSR1-TFE3*融合亚型患者中更为显著^[21]。分析转录组数据,*ASPSR1-TFE3*中血管生成和免疫信号通路活化可能与靶免治疗疗效有关。而其中细胞外基质和胶原相关信号的富集,可能会干扰抗血管生成治疗的潜在疗效。

总的来说,2024年肾癌在新辅助治疗、一线治疗、后线治疗、组学特征等方面均取得了较多的进

展, 并且越来越多的国内肾癌专家参与其中, 为肾癌领域发展做出了贡献。未来也期待更多更高质量的研究成果, 进一步推动肾癌领域的发展。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] SHUCH B, PANTUCK AJ, BERNHARD JC, et al. [(89)Zr] Zr-girentuximab for PET-CT imaging of clear-cell renal cell carcinoma: a prospective, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(10): 1277–1287.
- [3] WU Q, WU Y, ZHANG Y, et al. ImmunoPET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma with [(18)F]RCCB6: a first-in-human study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(8): 2444–2457.
- [4] WU Q, WU Y, ZHANG Y, et al. [(18)F]RCCB6 Immuno-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Postoperative Surveillance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pilot Clinical Study [J]. *Eur Urol*, 2024, 86(4): 372–374.
- [5] SIVA S, BRESSEL M, SIDHOM M, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer (TROC 15.03 FASTRACK II): a non-randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(3): 308–316.
- [6] LAKRITZ S, CANDELARIO N, NICKLAWSKY A, et al. Neoadjuvant pembrolizumab (PEMBRO) and axitinib (AXI) in renal cell carcinoma with associated inferior vena cava tumor thrombus (NEOPAX) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42.
- [7] GU L, PENG C, LIANG Q, et al. Neoadjuvant toripalimab plus axitinib for clear cell renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: NEOTAX, a phase 2 study [J]. *Ignal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 264.
- [8] MOTZER RJ, BEX A, RUSSO P, et al. Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024: Jco2400773.
- [9] CHOEIRI TK, TOMCZAK P, PARK SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(15): 1359–1371.
- [10] SHENG X, SHEN P, QU W, et al. LBA76 Anlotinib in combined with anti-PD-L1 antibody Benmelstobart (TQB2450) versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC): A randomized, open-label, phase III study (ETER100) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1263–S1264.
- [11] ZENG H, ZHANG X, LIANG J, et al. Sintilimab plus axitinib for advanced fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: A multi-center, open-label, single-arm, phase II study (SAFH) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 4523–4523.
- [12] DONG P, WEI W, JIANG L, et al. Anlotinib combined with sintilimab as first-line treatment in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRR): Preliminary results from an exploratory prospective multicentre clinical study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42.
- [13] BERGMANN L, AHRENS M, ALBIGES L, et al. LBA75 Prospective randomised phase- II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer: Results of the SUNNIFORECAST trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1263.
- [14] CHOEIRI TK, POWLES T, PELTOLA K, et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(8): 710–721.
- [15] CHOEIRI TK, ALBIGES L, BARTHÉLÉMY P, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 Study [J]. *Lancet*, 2024, 404(10460): 1309–1320.
- [16] HU J, WANG SG, HOU Y, et al. Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression [J]. *Nat Genet*, 2024, 56(3): 442–457.
- [17] HUANG KB, GUI CP, XU YZ, et al. A multi-classifier system integrated by clinico-histology-genomic analysis for predicting recurrence of papillary renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6215.
- [18] BRAUN DA, WANG Y, YU A, et al. 1694MO Novel serum glycoproteomic biomarkers predict response to nivolumab plus cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) in advanced RCC (aRCC): Analysis from CheckMate 9ER [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1012–S1013.
- [19] MATAR S, JEGEDE O, DENIZE T, et al. Intratumoral T-cell infiltration and response to nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma from the CheckMate-214 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42.
- [20] CHEN J, HU X, ZHAO J, et al. Memory/Active T-Cell Activation Is Associated with Immunotherapeutic Response in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(11): 2571–2581.
- [21] ZHAO J, TANG Y, HU X, et al. Patients with ASPSCR1-TFE3 fusion achieve better response to ICI based combination therapy among TFE3-rearranged renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 132.