

· 综述 ·

# 转移性肾细胞癌的免疫治疗进展

周煜, 高全立, 赵玲娣

郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院生物免疫治疗科, 河南 郑州 450003

**摘要:** 肾细胞癌(RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,而晚期RCC的预后较差。靶向治疗已成为转移性RCC的主要治疗手段,但治疗过程中不可避免出现耐药导致治疗失败。近年来免疫检查点抑制剂的出现,改善了晚期RCC患者的预后,在随机III期临床研究中,不论是一线还是二线治疗免疫检查点抑制剂均取得了阳性结果,改变了晚期RCC的治疗格局,但应用免疫治疗仍然面临着一系列的临床问题,如免疫检查点抑制剂的不良反应及耐药,有无可靠的生物标志物指导晚期RCC免疫治疗等。本文就晚期RCC免疫治疗的临床研究进展以及潜在的生物标志物等方面作一综述。

**关键词:** 转移性肾细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 纳武单抗; 依匹木单抗; 帕博利珠单抗; 阿昔替尼

**中图分类号:** R737 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)02-0223-06

## Progress in immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma

ZHOU Yu\*, GAO Quan-li, ZHAO Ling-di

Department of Biological Immunotherapy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou

University &amp; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

Corresponding author: ZHAO Ling-di, E-mail: lingdi1010@126.com

**Abstract:** Renal cell carcinoma (RCC) is one of the common malignant tumors in the urinary system, and the prognosis of advanced RCC is poor. Targeted therapy has become the main treatment for metastatic RCC, but drug resistance inevitably leads to treatment failure in the course of treatment. In recent years, the emergence of immunotherapy has improved the prognosis of patients with advanced RCC. In the randomized phase III clinical study, both first-line and second-line immunotherapy have achieved positive results, changing the treatment pattern of advanced RCC. However, immunotherapy still faces a series of clinical problems, such as adverse reactions and drug resistance of immunotherapy, whether there are reliable biomarkers to guide immunotherapy for advanced RCC. This article reviews the clinical research progress and potential biomarkers of immunotherapy for advanced RCC.

**Keywords:** Metastatic renal cell carcinoma; Immune checkpoint inhibitors; Navumab; Epimab; Pabozumab; Acatinib

**Fund program:** Industry-University-Research Cooperation Project of Henan Provincial Department of Science and Technology (182107000027); Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (201701030)

肾细胞癌(RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,占所有肾脏恶性肿瘤的80%~90%<sup>[1]</sup>。美国预估2022年RCC新发病例为79 000例,死亡病例为13 920例,其发病率和死亡率呈逐年增长趋势<sup>[2-3]</sup>。约1/3的患者就诊时即为晚期或转移性肾癌(mRCC),尽管经过手术切除也有20%~50%的患者出现疾病进展,mRCC的5年生存率仅约12%,预后很差<sup>[4-5]</sup>。2005年之前,RCC的药物疗法主要限于细胞因子治疗,这种疗法毒性很大且有效率很低。在过去十年间,多种小分子靶向药应用于mRCC,但多数在1年左右就会出现耐药<sup>[6]</sup>。以抗程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)及其配体(PD-L1)和抗细胞毒T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)抗体为代表的免疫检查

点抑制剂(ICI)的出现以及checkmate 025临床研究结果的公布,mRCC的治疗进入免疫治疗时代,然而单用ICI治疗的客观有效率(ORR)比较低,免疫联合治疗的临床研究在mRCC中如火如荼地进行,有望进一步改善预后。

### 1 ICI单药治疗mRCC

1.1 CTLA-4抑制剂 CTLA-4可诱导T细胞无反应性,作为免疫检查点下调免疫应答<sup>[7]</sup>。一项II期队列研究评估分别接受低剂量和高剂量依匹木单抗治疗mRCC的疗效,两组ORR分别为5%、12.5%,高剂量组的3~5级治疗相关不良反应(TRAEs)发生率明显高于低剂量组(43% vs 14%);33%患者出现了3/4级免疫相关不良反应(irAEs),发生irAEs和未发

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.02.013

基金项目: 河南省科技厅产学研合作项目(182107000027); 河南省医学科技攻关项目(201701030)

通信作者: 赵玲娣, E-mail: lingdi1010@126.com

出版日期: 2023-02-20

生 irAEs 患者的应答率分别为 30%、0<sup>[8]</sup>。由于单抗抗 CTLA-4 治疗有效率较低且不良反应大,目前指南不推荐其用于 mRCC 治疗。

1.2 PD-1/PD-L1 抑制剂 纳武单抗是全球首个获批的 PD-1 抑制剂,在纳武单抗与依维莫司对照的 III 期试验 Checkmate 025 中,中位总生存期(OS)(25.0 个月 vs 19.6 个月)和 ORR (25% vs 5%)进一步得到改善<sup>[9]</sup>;PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 和 $< 1\%$ 患者中,两组中位 OS 分别为 21.8、18.8 个月和 27.4、21.2 个月,证实了 PD-L1 高表达的 mRCC 患者 OS 较短。基于上述研究,2015 年 11 月美国食品和药品监督管理局(FDA)批准纳武单抗作为二线及以上治疗 mRCC。2020 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议公布的该研究的最新 5 年的随访结果(表 1)较前几乎无差异<sup>[10]</sup>。

PD-L1 通过与 PD-1 分子结合,PD-1 胞质区免疫受体酪氨酸转化基序(ITSM)结构域中的酪氨酸发生磷酸化,从而抑制 T 细胞的活化,引起其凋亡<sup>[11]</sup>。2016 年一项 I 期临床试验验证了 mRCC 患者接受抗 PD-L1 抗体阿替利珠单抗单药治疗具有良好的疗效及安全性,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 为 28.9 个月,ORR 为 15%,17%发生 3 级 TRAEs<sup>[12]</sup>。但由于入组研究病例数少且无 III 期临床研究结果,目前无阿替利珠单抗单药治疗 mRCC 的适应证。

2021 年《临床肿瘤学杂志》公布了帕博利珠单抗单药一线治疗 mRCC 的 II 期队列研究(KEYNOTE-427)结果,非透明细胞癌和透明细胞癌两个队列的 ORR 分别为 26.7%和 36.4%<sup>[13]</sup>。此外,2021 年一项 III 期临床研究 KEYNOTE-564 分析了帕博利珠单抗对比安慰剂用于中高危 RCC 术后以及转移灶切除后无瘤患者的辅助治疗结果,主要研究 2 年无病生存(DFS)率分别为 77.3%、68.1%,但 TRAEs 发生率较高(79.1%)<sup>[14]</sup>。

## 2 ICI 联合治疗 mRCC

ICI 单药治疗 mRCC 疗效有限,中位 PFS 与靶向药物比较并无明显优势,近年来联合免疫治疗在 mRCC 中取得了很大的进展,主要以 ICI 与抗血管生成联合的研究更为广泛,其机理在于抗血管生成治疗可以使肿瘤局部的免疫抑制性微环境向免疫效应微环境转变,更有利于 ICI 发挥临床疗效<sup>[15]</sup>。

2.1 双免疫检查点抑制剂联合(纳武单抗联合依匹木单抗) 2017 年《临床肿瘤学杂志》报道了纳武单抗联合依匹木单抗治疗 mRCC 的 I 期临床研究 Checkmate 016,结果表明纳武单抗 3 mg/kg 联合依匹木单抗 1 mg/kg 剂量组的 ORR 较高且安全性较好<sup>[16]</sup>。基于该剂量推荐,一项 III 期临床试验 Checkmate 214 对比了双免联合或者舒尼替尼单药一线治疗 mRCC 的疗效,根据国际转移性肾细胞癌联盟(IMDC)分为中高危组(847 例)和低危组(249 例)。值得关注的是,中位随访 25.2 个月时,无论 PD-L1 表达如何,均可在联合治疗组观察到比单药治疗较高的 ORR、PFS,而 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的两组患者生存获益的差异更加显著<sup>[17]</sup>。2020 年更新的该研究的 4 年随访结果表明,在中高危和低危患者中,两组的 ORR

分别为 41.9%、26.8%和 29.6%、51.6%。可喜的是,在所有患者中均观察到完全缓解(CR),中高危患者中联合治疗组的 CR 率达 10.4%<sup>[18]</sup>。长期随访结果进一步证实与标准一线舒尼替尼治疗相比,双免联合更能为中高危 mRCC 患者带来长期生存获益以及良好的安全性。

2.2 KEYNOTE-426 临床试验(帕博利珠单抗联合阿昔替尼) III 期研究 KEYNOTE-426 比较了帕博利珠单抗联合阿昔替尼或者舒尼替尼用于 mRCC 一线治疗的疗效<sup>[19]</sup>。中位随访 30.6 个月时,两组中位 PFS 分别为 15.4、11.1 个月,ORR 分别为 60%、40%。进一步对生物标志物分析发现不论 PD-L1 表达、IMDC 分层如何,患者均可从免疫联合治疗中获益<sup>[20]</sup>。令人惊喜的是,2021 年 ASCO 会议报道,完成联合治疗两年的 mRCC 患者 36 个月的 OS 率为 93.8%,PFS 率为 57.7%,ORR 为 85.3%,CR 率为 14.0%<sup>[21]</sup>。2019 年,帕博利珠单抗联合阿昔替尼成为首个获批治疗 mRCC 的免疫联合靶向药物,但目前最新随访结果表明联合治疗并没有比单药靶向治疗带来更好的安全性(表 1),还需进一步随访验证。

2.3 JAVELIN Renal 101 临床试验(阿维鲁单抗联合阿昔替尼) 2019 年 JAVELIN Renal 101 研究阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗对比舒尼替尼单药一线治疗 mRCC 的疗效<sup>[22]</sup>。最小随访 13 个月时,意向治疗(ITT)人群中两组 ORR 分别为 52.5%、27.3%,中位 PFS 分别为 13.3、8.0 个月;PD-L1 表达阳性患者的 ORR 分别为 55.9%、27.2%,中位 PFS 分别为 13.8、7 个月<sup>[23]</sup>。表明无论 PD-L1 表达如何,联合治疗优于单药治疗。

2.4 IMmotion151 临床试验(阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗) 2019 年柳叶刀杂志上发表了阿替利珠单抗联合贝伐单抗一线治疗 mRCC(具有透明细胞成分或肉瘤样成分)的 III 期临床研究结果,在 PD-L1 表达阳性患者中,联合组和对照组的中位 PFS 分别为 11.2、7.7 个月,联合治疗组 CR 率为 9%<sup>[24]</sup>。2021 年 12 月该研究的中期分析表明,联合治疗组在总体人群中的中位 OS(36.1 个月 vs 35.3 个月)没有表现出明显的获益,但在具有 PD-L1 表达阳性(38.7 个月 vs 31.6 个月)、T 细胞浸润和核小 RNA(SnRNA)等生物标志物特征的肿瘤患者中(35.4 个月 vs 21.2 个月)具有较明显的 OS 获益<sup>[25]</sup>。对于这些生物标志物是否可预测 mRCC 免疫治疗疗效值得进一步探索。

2.5 CheckMate 9ER 临床试验(纳武单抗联合卡博替尼) CheckMate 9ER 分析了纳武单抗联合卡博替尼或者舒尼替尼单药一线治疗 mRCC(具有透明细胞成分或肉瘤样成分)的 III 期临床研究结果<sup>[26]</sup>。中位随访 18.1 个月时,联合治疗组和舒尼替尼组分别有 8.0%、4.6%达到了 CR,1 年 OS 率分别为 85.7%、75.6%。进一步研究发现各 IMDC 风险组和 PD-L1 表达亚组人群生存获益情况与总人群保持一致。2021 版 CSCO 指南更新纳武单抗联合卡博替尼用于 mRCC 一线治疗中高危患者的 II 级推荐,低危患者的 III 级推荐。

2.6 CLEAR 临床试验(帕博利珠单抗联合仑伐替尼) 2021 年《新英格兰医学杂志》公布了仑伐替尼联合帕博利珠单抗一线治疗 mRCC 的一项 III 期临床试验(KEYNOTE-581/

CLEAR)结果,按照1:1:1随机分为仑伐替尼联合帕博利珠单抗组、仑伐替尼联合依维莫司组、舒尼替尼组,结果表明,三组中位PFS分别为23.9、14.7、9.2个月,ORR分别为71.0%、53.5%、36.1%,CR率分别为16.1%、9.8%、4.2%,联合治疗组比单药组获得了更好的ORR、CRR和PFS<sup>[27]</sup>。虽然不可否认的是该研究是迄今为止CR率最高的临床研究,16.1%患者达

到CR,将mRCC患者的预后提升到了一个新的高度,但由于该研究纳入的患者主要是中低危患者(占91.2%),中高危患者是否仍可取得如此好的临床疗效仍需进一步研究。在2021年ASCO会议上公布的该研究的进一步随访结果发现,达到CR患者的2年生存率为100%<sup>[28]</sup>。提示患者的缓解程度越高,生存期越长,期待未来成熟的OS结果。

表1 mRCC的免疫治疗相关临床研究最新随访结果

Tab. 1 Summary of the latest follow-up results of immunotherapy-related clinical trials in mRCC

研究名称	分期	编号	治疗药物	客观反应率	中位PFS (月)	中位OS (月)	可评估细胞类型	PD-L1类型	PD-L1表达≥1%	3级以上TRAEs发生率
CheckMate-025	III	NCT01668784	纳武单抗 vs 依维莫司	23% vs 4%	4.2 vs 4.5	25.8 vs 19.7	肿瘤细胞	Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	24%	21% vs 37%
KEYNOTE-427	II	NCT02853344	帕博利珠单抗	36.4%	7.1	-	肿瘤细胞	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	47.3%	30%
Checkmate 214	III	NCT03141177	纳武单抗联合依匹木单抗 vs 舒尼替尼	39.1% vs 32.4%	12.2 vs 12.3	-vs 38.4	肿瘤细胞	Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	24%	47.9% vs 64.1%
KEYNOTE-426	III	NCT02853331	帕博利珠单抗联合阿昔替尼 vs 舒尼替尼	60% vs 40%	15.4 vs 11.1	-vs 35.7	肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	60.5%	67% vs 62%
JAVELIN Renal 101	III	NCT02684006	阿维鲁单抗联合阿昔替尼 vs 舒尼替尼	52.5% vs 27.3%	13.3 vs 8.0	-	肿瘤浸润免疫细胞	Ventana PD-L1 (SP263)	63.2%	71.2% vs 71.5%
IMmotion151	III	NCT02420821	阿替利珠单抗联合贝伐单抗 vs 舒尼替尼	37% vs 33%	11.2 vs 8.4	36.1 vs 35.3	肿瘤浸润免疫细胞	Ventana PD-L1 (SP142)	40%	5% vs 8%
CheckMate 9ER	III	NCT03141177	纳武单抗联合卡博替尼 vs 舒尼替尼	55.7% vs 27.1%	16.6 vs 8.3	-	肿瘤细胞	Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	24.9%	60.6% vs 50.9%
CLEAR	III	NCT02811861	仑伐替尼联合帕博利珠单抗 vs 仑伐替尼联合依维莫司 vs 舒尼替尼	71% vs 53.5% vs 36.1%	23.9 vs 14.7 vs 9.2	-	肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	32%	82.4% vs 83.1% vs 71.8%

注:以上均为ITT人群的数据。

### 3 一线ICI治疗mRCC失败的后线治疗

近年来免疫联合治疗的随机开放性III期临床研究均取得阳性结果,然而ICI只对部分患者治疗有效,部分患者为原发耐药,部分患者因无法耐受irAEs导致治疗中断,还有一部分患者出现继发性耐药<sup>[29]</sup>。2021年7月,一项Ib/II期开放性临床研究(Study 111/KEYNOTE-146)显示,既往接受过ICI治疗的mRCC患者应用帕博利珠单抗联合仑伐替尼作为二线治疗方案的ORR高达55.8%<sup>[30]</sup>。2021版中国临床肿瘤学会(CSCO)指南推荐的二线免疫治疗方案有帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗以及纳武单抗单药治疗。

CSCO指南推荐的mRCC一线免疫联合治疗失败的二线靶向治疗方案有卡博替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)单药治疗、仑伐替尼联合依维莫司以及伏罗尼布联合依维莫司治疗。一些回顾性研究也表明mRCC免疫治疗失败后,靶向治疗依然非常有前景,小分子VEGFR-TKI是比较理想的选择<sup>[31-33]</sup>。

目前国内外缺乏一线免疫联合治疗mRCC失败的后续治疗方案的研究,未来还需要开展大样本随机对照研究进一步探索。

### 4 预测性生物标志物

根据以上临床研究结果,IMDC危险分层为中高危人群优选免疫治疗策略为双免联合治疗、帕博利珠单抗联合仑伐替尼或者联合阿昔替尼,低危患者显然更适合靶向治疗,因此危险因素分层可作为免疫治疗mRCC优势人群的筛选因素之一。然而mRCC的生物学行为极其复杂,具有高度异质性,mRCC肿瘤微环境(TME)中的肿瘤细胞和其他细胞的组成成分和转录组在不同患者之间或患者内部存在广泛差异,只有部分患者对治疗有反应,目前仍缺乏预测抗PD-1/PD-L1治疗疗效的有效分子标志物,且在指导临床实践方面收获甚微<sup>[34]</sup>。

4.1 PD-L1表达 对接受肾脏切除的肾透明细胞癌患者应用免疫组化检测PD-L1时发现,PD-L1表达阳性患者的预后明显差于PD-L1表达阴性患者(5年生存率分别为41.9%、82.9%);即使进行多因素(包括淋巴结转移、病理分级、患者

体能状态评分)模型调整后 PD-L1 表达仍是肿瘤患者相关死亡风险升高的独立预后因素<sup>[35]</sup>。对 COMPORA 研究进行的标志物检测分析也表明对于接受抗 VEGF 靶向治疗的 mRCC 患者 PD-L1 表达是不良预后因素<sup>[36]</sup>。此外 PD-L1 与新型 B7 家族成员 HHLA2 共表达是提示肾透明细胞癌预后不良的因素<sup>[37]</sup>。然而上述 III 期临床研究结果则与之不一致,无论 PD-L1 表达如何,mRCC 患者均有生存获益<sup>[23-27]</sup>。以上研究说明用肿瘤组织中 PD-L1 表达预测 mRCC 对免疫治疗反应的价值尚不明确,PD-L1 表达会随着 TME 的变化而变化,需要实时评估才能提高预测价值<sup>[38]</sup>。

**4.2 肿瘤突变负荷(TMB)** 高 TMB 通常提示肿瘤细胞具有较高的新抗原水平,可帮助免疫系统识别肿瘤并刺激抗肿瘤 T 细胞的增殖<sup>[39]</sup>。研究发现 TMB 是恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌免疫治疗反应的阳性预测因子,但不能作为 mRCC 免疫治疗疗效的预测因子,可能的原因是与其他具有免疫应答反应的肿瘤类型相比,mRCC 具有较低的 TMB,每百万碱基非沉默突变的中位数比黑色素瘤或非小细胞肺癌低 10~400 倍<sup>[40-46]</sup>。也有研究表明在多种实体瘤(包括 mRCC)中高 TMB 患者接受 ICIs 治疗具有更长的生存获益<sup>[47]</sup>。然而目前对于 TMB 尚无统一的检测标准,尚不能用 TMB 预测 mRCC 患者免疫治疗的疗效。

**4.3 肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)** 在大多数实体瘤中,CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润与较好的预后有关,但在早期肾透明细胞癌中分析发现 CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>Tim3<sup>+</sup>Lag3<sup>+</sup>表型及 ICOS<sup>+</sup>表型的淋巴细胞的高度浸润提示术后复发风险高,生存期短<sup>[48]</sup>。2021 年 Cancer Cell 上一项研究发现在晚期 RCC 肿瘤终末耗竭的 CD8<sup>+</sup> T 多, T 细胞受体(TCR)多样性少,免疫抑制性 M2 样巨噬细胞增多,提示疾病晚期阶段 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能失常是导致疾病进展的重要因素,可以其为靶点进行治疗<sup>[49]</sup>。同期发表的一项类似的研究检测到在 ICI 治疗敏感的患者中,CD8<sup>+</sup> T 细胞多,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)少;在 ICI 耐药患者中,TAMs 高度浸润;在 ICI 未治疗的患者中,完全消退的肿瘤区域有 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞高度浸润,而 TAMs 高度浸润的肿瘤区域没有肿瘤消退<sup>[50]</sup>。说明 mRCC 中 CD8<sup>+</sup> T 等 T 细胞浸润可能有助于 ICI 治疗反应,而 TAMs 高度浸润限制了抗肿瘤免疫效应。但目前极具前景的 TILs 疗法治疗实体瘤暂未在国内外上市,患者仅可通过参与临床试验来验证其疗效。

**4.4 血管内皮生长因子(VEGF)** RCC 由杂乱无章的血管组成,这种血管造成氧气和营养物质摄入不足,导致肿瘤局部的缺氧和较低的 PH1 值<sup>[51]</sup>。高水平的缺氧诱导因子 1(HIF-1)和 HIF-2 介导 VEGF 的产生,VEGF 及其受体可促进免疫抑制性 TME 的形成<sup>[52]</sup>。抗血管生成治疗通过增加成熟树突状细胞和效应 T 细胞,并减少髓系来源的抑制细胞(MDSCs),发挥抗肿瘤免疫效应<sup>[53]</sup>。2005 年至今,FDA 已经批准 7 种小分子抗 VEGFR-1/2/3 抑制剂用于 mRCC 的治疗,包括索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼、仑伐替尼和替沃扎尼<sup>[54-55]</sup>。Chehrazi-Raffle 等<sup>[56]</sup>发现在接受抗 VEGF 治疗 1 个月时外周血 VEGF 水平高的 mRCC 患者疗效相对好,然而由

于类似的研究纳入的病例数较少,尚不能根据现有证据得出肯定的结论。

**4.5 错配修复缺陷(dMMR)和微卫星不稳定性(MSI)** 一项 II 期临床研究表明,具有 dMMR 的转移性肿瘤患者对帕博利珠单抗治疗具有较高的反应率<sup>[57]</sup>。2017 年美国 FDA 批准帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR 转移性实体瘤患者的二线及以上治疗<sup>[58]</sup>。然而在对 RCC 进行错配修复检测时发现 RCC 中完全的 dMMR 不常见,而 hMLH1 基因突变导致其活性丧失常见<sup>[59]</sup>。因此不能应用 dMMR 的检测结果指导 mRCC 的免疫治疗。

**4.6 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)** RCC 中通常存在 HMGB1 的过表达,在小鼠 mRCC 模型通过抗 HMGB1 抗体下调 HMGB1 表达可抑制肿瘤生长,用 Gr-1 抗体消除 MDSCs 则可使 HMGB1 促肿瘤生长能力严重损害,HMGB1 可能通过促进 MDSCs 细胞增殖介导肿瘤免疫逃逸,这为以 HMGB1 为靶点防治 mRCC 提供了新的理论基础<sup>[60]</sup>。另一项研究发现 miR-505 在 HMGB1 上游发挥作用<sup>[61]</sup>。在动物模型中也表明 HMGB1 可预测 RCC 对贝伐单抗治疗的疗效<sup>[62]</sup>。但在患者中应用 HMGB1 作为预测疗效的生物标志物还为时过早。

## 5 结 语

目前多项 III 期随机对照、开放性临床研究证实了在 mRCC 患者一线治疗中免疫联合靶向治疗或者双免联合治疗较标准靶向单药治疗具有更好的生存获益,但在探索提高疗效的同时应尽可能降低治疗相关的不良反应发生率。从以上研究可以发现,3 级以上 TRAEs 发生率在阿替利珠单抗联合贝伐单抗治疗中较低,在其他的靶向联合免疫治疗中均在 60%以上,其中 CLEAR 研究中 3~4 级 TRAEs 在 80%以上,而在双免治疗不到 50%。联合免疫治疗疗效与不良反应的平衡应是临床上亟需关注的问题。此外,在临床实践中还存在许多尚需解决的问题:(1)免疫治疗的耐药性;(2)免疫治疗失败的后线治疗方案;(3)如何筛选免疫治疗的合适人群;(4)免疫治疗的预测性生物标志物;(5)治疗过程中 irAEs 的诊断与处理。总之,以免疫检查点抑制剂为基础的治疗为 mRCC 治疗带来了革命性的改变,为患者进行治疗方案制定时一定要权衡利弊,根据药物的可及性、患者的耐受性、患者的疾病特征、肿瘤危险因素分层、患者的身体状况、经济因素等方面进行综合考虑,如有可能探索合适的生物标志物。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Sheng IY, Rini BI. Immunotherapy for renal cell carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 897-905.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] 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.
- [4] Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal

- cell carcinoma[J]. *World J Oncol*, 2020, 11(3): 79–87.
- [5] Brown LC, Desai K, Zhang T, et al. The immunotherapy landscape in renal cell carcinoma[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(6): 733–748.
- [6] Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 496–511.
- [7] Littman DR. Releasing the brakes on cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1186–1190.
- [8] Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis[J]. *J Immunother*, 2007, 30(8): 825–830.
- [9] 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.
- [10] Motzer RJ, Tsykodi SS, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6\_suppl): 617.
- [11] Patsoukis N, Duke-Cohan JS, Chaudhri A, et al. Interaction of SHP-2 SH<sub>2</sub> domains with PD-1 ITSM induces PD-1 dimerization and SHP-2 activation[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 128.
- [12] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 833–842.
- [13] McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA, et al. Open-label, single-arm phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(9): 1020–1028.
- [14] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18\_suppl): LBA5.
- [15] Yasuda S, Sho M, Yamato I, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(3): 500–506.
- [16] Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851–3858.
- [17] 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.
- [18] Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(6): e001079.
- [19] 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.
- [20] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563–1573.
- [21] Plimack ER, Powles T, Bedke J, et al. Outcomes for patients in the pembrolizumab + axitinib arm with advanced renal cell carcinoma (RCC) who completed two years of treatment in the phase III KEYNOTE-426 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6\_suppl): 327.
- [22] 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.
- [23] Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1030–1039.
- [24] 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.
- [25] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 275–280.
- [26] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 829–841.
- [27] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1289–1300.
- [28] Iacovelli R, Cannella MA, Ciccarese C, et al. 2021 ASCO genitourinary cancers symposium; a focus on renal cell carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(11): 1203–1206.
- [29] Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired Resistance to Immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 443–455.
- [30] Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 946–958.
- [31] Barata PC, de Liano AG, Mendiratta P, et al. The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(2): 160–163.
- [32] Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 108: 33–40.
- [33] Ishihara H, Takagi T, Kondo T, et al. Efficacy of axitinib after nivolumab failure in metastatic renal cell carcinoma[J]. *In Vivo*, 2020, 34(3): 1541–1546.
- [34] Koh MY, Sayegh N, Agarwal N. Seeing the forest for the trees—sin-

- gle-cell atlases link CD8<sup>+</sup> T cells and macrophages to disease progression and treatment response in kidney cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 594–596.
- [35] Yeong J, Zhao ZT, Lim JCT, et al. PD-L1 expression is an unfavourable prognostic indicator in Asian renal cell carcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(8): 463–469.
- [36] Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1071–1077.
- [37] Zhou QH, Li KW, Chen X, et al. HHLA2 and PD-L1 co-expression predicts poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000157.
- [38] Carretero-González A, Lora D, Martín Sobrino I, et al. The value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1945.
- [39] Conway JR, Kofman E, Mo SS, et al. Genomics of response to immune checkpoint therapies for cancer: implications for precision medicine[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 93.
- [40] Forschner A, Battke F, Hadaschik D, et al. Tumor mutation burden and circulating tumor DNA in combined CTLA-4 and PD-1 antibody therapy in metastatic melanoma—results of a prospective biomarker study[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 180.
- [41] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093–2104.
- [42] Wood MA, Weeder BR, David JK, et al. Burden of tumor mutations, neoepitopes, and other variants are weak predictors of cancer immunotherapy response and overall survival[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 33.
- [43] 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.
- [44] Labriola MK, Zhu J, Gupta RT, et al. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000319.
- [45] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500–2501.
- [46] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 415–421.
- [47] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 202–206.
- [48] Giraldo NA, Becht E, Vano Y, et al. Tumor-infiltrating and peripheral blood T-cell immunophenotypes predict early relapse in localized clear cell renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4416–4428.
- [49] Braun DA, Street K, Burke KP, et al. Progressive immune dysfunction with advancing disease stage in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 632–648.e8.
- [50] Krishna C, DiNatale RG, Kuo FS, et al. Single-cell sequencing links multiregional immune landscapes and tissue-resident T cells in ccRCC to tumor topology and therapy efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 662–677.e6.
- [51] Zhang JY, Shi ZP, Xu X, et al. The influence of microenvironment on tumor immunotherapy [J]. *FEBS J*, 2019, 286(21): 4160–4175.
- [52] Simonaggio A, Epailard N, Pobel C, et al. Tumor microenvironment features as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 231.
- [53] Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MMB, Prado-Garcia H, et al. Lactate contribution to the tumor microenvironment: mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 52.
- [54] Chang E, Weinstock C, Zhang LJ, et al. FDA approval summary: tivozanib for relapsed or refractory renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3): 441–445.
- [55] Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12): 1511–1519.
- [56] Chehrizi-Raffle A, Meza L, Alcantara M, et al. Circulating cytokines associated with clinical response to systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002009.
- [57] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [58] US Food and Drug Administration approves first cancer treatment for any solid tumors with specific biomarker [J]. *Cancer*, 2017, 123(19): 3652–3653.
- [59] Ged Y, Chaim JL, DiNatale RG, et al. DNA damage repair pathway alterations in metastatic clear cell renal cell carcinoma and implications on systemic therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000230.
- [60] Li JF, Sun JJ, Rong RM, et al. HMGB1 promotes myeloid-derived suppressor cells and renal cell carcinoma immune escape [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63290–63298.
- [61] Zhong B, Qin ZQ, Zhou H, et al. microRNA-505 negatively regulates HMGB1 to suppress cell proliferation in renal cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 15025–15034.
- [62] Schueler J, Klingner K, Bug D, et al. Patient derived renal cell carcinoma xenografts exhibit distinct sensitivity patterns in response to antiangiogenic therapy and constitute a suitable tool for biomarker development [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(57): 30946–30961.