(4): 367-373.
[15] DOUGLAS R S, KAHALY G J, PATEL A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(4): 341-352.
[16] MARCOCCI C, KAHALY G J, KRASSAS G E, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1920-1931.
[17] LANZOLLA G, MARINò M, MARCOCCI C. Selenium in the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11: 608428.
[18] YANG J, HU X Y, LI Q F, et al. Botulinum toxin type A injection for correction of upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. J Craniofac Surg, 2023, 34(5): e485-e488.
[19] GRANET D B, HODGSON N, GODFREY K J, et al. Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(5): 999-1003.
[20] YOUNG S M, KIM J H, KIM Y D, et al. Hyaluronic acid gel injection for dysthyroid upper eyelid retraction in Asian patients[J]. Orbit, 2023, 42(4): 389-396.
[21] 陆晨雅,陈国芳,徐书杭,等.甲状腺相关性眼病处理的新视角:局部注射疗法[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(2):104-108.
[22] 胡晓娜,吕朝晖.他汀类药物:预防及延缓甲状腺相关性眼病的新希望?[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(1):83-86.
[23] 王小凤,刘晶,罗桑曲珍,等.他汀类药物用于甲状腺相关性眼病的研究进展[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(4):330-332.

收稿日期:2025-03-17
(本文编辑:方能)

转移性肾透明细胞癌靶向及联合治疗的研究进展

董鑫柯,项卓仪,龙慧民

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.030
【中图分类号】 R737.11 **【文献标志码】** C **【文章编号】** 1671-0800(2025)08-0877-04

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)又称肾癌,是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增病例43万例,约占全球成人恶性肿瘤的2%~3%[1],其中肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)是最常见的病理类型。肾部分切除术和根治性肾切除术是治疗肾癌的主要方法,然而仍有10%~40%的肾癌患者在手术治疗后出现复发或远处转移[2-3]。由于ccRCC对放疗、化疗不敏感,目前临床上针对转移性肾透明细胞癌(metastatic clear cell renal cell carcinoma,mccRCC)患者常采用靶向治疗、免疫治疗以及联合治疗等系统性药物治疗,患者预后显著改善,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)得到了有效延长。本文就mccRCC靶向治疗和联合治疗的进展进行综述,为临床提供参考。

基金项目: 宁波市自然科学基金(2021J281、2021J283、2024J468);宁波市临床重点专科建设项目

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(董鑫柯);宁波市医疗中心李惠利医院(项卓仪、龙慧民)
通信作者: 龙慧民,Email:lhllonghuimin@nbu.edu.cn

1 靶向治疗

大多数ccRCC的发生与希佩尔-林道综合征(VHL)基因密切相关。在ccRCC中,VHL复合物功能异常,导致缺氧诱导因子-2α(HIF-2α)在细胞内堆积并迁移到细胞核中与HIF-1β形成复合物,进一步引发下游HIF相关基因的活化,产生血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-α(TGF-α)、血小板源性生长因子(PDGF)等多种因子,这些因子作用于酪氨酸激酶受体(TKR),导致血管生成增加、细胞生长、并能在低氧环境中存活、更好地适应低pH和低营养环境,并最终导致转移[4]。基于以上机制研制了抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和阻断HIF-2α-HIF-1β的HIF-2α抑制剂[5]。

1.1 TKIs

1.1.1 舒尼替尼 舒尼替尼是一种口服多靶点TKIs,其主要通过抑制VEGFR、PDGFR、集落刺激因子受体(CSFR)以及其他多种受体酪氨酸激酶(RTKs),从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖。

一项III期临床试验,比较了舒尼替尼和IFN-α

对 mccRCC 的疗效。结果显示舒尼替尼组的中位无进展生存期（mPFS）、客观缓解率（ORR）和中位生存期（mOS）均显著优于 IFN-α组[6]。

1.1.2 培唑帕尼 培唑帕尼主要通过抑制 VEGFR、PDGFR 以及 c-KIT 等靶点，干扰肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖和转移过程。在一项 III 期临床试验（COMPARZ）中，对比了培唑帕尼和舒尼替尼治疗 mccRCC 的疗效，显示两组 mPFS、OS 无明显差异，而培唑帕尼组的 ORR 高于舒尼替尼组（31% *vs* 25%），疲劳、手足综合征和血小板减少等并发症发生率更低，但丙氨酸氨基转移酶水平升高的发生率更高[7]。另一项 PISCES 研究也表明，因为更低的不良反应率，患者对于培唑帕尼的偏好明显高于舒尼替尼[8]。

1.1.3 阿昔替尼 阿昔替尼是第二代 TKIs，主要作用于 VEGFR1、2 和 3，同时也抑制 PDGFR、c-Kit 等靶点，从而有效地抑制肿瘤的血管生成，减少肿瘤的生长和转移。

一项 III 期临床试验（AXIS），比较了阿昔替尼与索拉非尼对于细胞因子或靶向药物（主要是舒尼替尼）治疗失败 mccRCC 患者的疗效。其结果显示，阿昔替尼组的 mPFS 相较于索拉非尼组显著延长（6.7 个月 *vs* 4.7 个月）[9]。在另一项 III 期临床试验中，比较了阿昔替尼与索拉非尼对 mccRCC 患者的一线治疗的效果，两组 mOS 无明显差异（20.1 个月 *vs* 19.2 个月），但阿昔替尼组的 PFS 比索拉非尼组更长（8.3 个月 *vs* 5.7 个月）[10]。

1.1.4 卡博替尼 卡博替尼是一种 VEGFR 抑制剂，通过抑制 VEGF 介导的内皮细胞生长与增殖来抑制肿瘤生长。一项 II 期临床试验（CABOSUN）评估了卡博替尼与舒尼替尼对国际转移性肾细胞癌联合数据库（IMDC）评分中高危 mccRCC 患者的一线治疗的疗效。与舒尼替尼组相比，卡博替尼组的 mPFS 显著延长。经过 34.5 个月的随访，卡博替尼组的 mOS 高于舒尼替尼组，但 3/4 级不良反应高于舒尼替尼组[11]。另一项 III 期临床试验（METEOR），对比了卡博替尼和依维莫司对于之前接受过一种或多种 TKIs 治疗的 mccRCC 患者的疗效，最终结果显示，卡博替尼组的 mPFS、mOS 和 ORR 均优于依维莫司组[12]。

1.2 VEGF 人源化单克隆抗体 贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体。一项 III 期临床试验（AVOREN）比较了贝伐珠单抗加 IFNα-2a 与 IFNα-2a 对 mccRCC 患者的一线治疗效果，贝伐珠单抗联合 IFNα-2a 可显著改善 PFS（10.2 个月 *vs* 5.4 个月），mOS 也有所改善但无统计学意义（23.3 个月 *vs* 21.3 个月）[13]。在另一项 III 期临床试验（CALGB-90206）中也得到了类似的结果[14]。

1.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂 mTOR 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的核心组分，通过调控核糖体合成、蛋白质翻译和细胞周期进程促进肿瘤生长。mTOR 激活具有多种下游效应，包括增加 mRNA 翻译和蛋白质水平上的 HIF-1α基因表达，而 mTOR 抑制剂可阻断这一通路，从而抑制肿瘤血管生成和细胞增殖[15]。

1.3.1 依维莫司 依维莫司是一种 mTOR 的选择性抑制剂，可使 VEGF 的表达减少，是肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞生长和增殖的强效抑制剂，并可在体内外抑制实体瘤的糖酵解。

在一项 III 期临床试验（RECORD-1）中，对于接受 VEGF-TKI 治疗且病情进展的转移性肾细胞癌（mRCC）患者，使用依维莫司治疗，提高了患者的 mPFS，而 mOS 无显著改善[16]。

1.3.2 替西罗莫司 一项 III 期临床试验评估了未经治疗且预后不良的 mRCC 患者使用替西罗莫司、干扰素和替西罗莫司联合干扰素治疗的疗效。发现替西罗莫司组、干扰素组和联合治疗组的 mOS 分别为 10.9、7.3 和 8.4 个月。替西罗莫司组的 OS 和 PFS 均长于干扰素组和联合治疗组，干扰素组与联合治疗组的 OS 无明显差异[17]。

1.4 HIF-2α抑制剂 贝组替凡是一种 HIF-2α抑制剂，其通过高效抑制 HIF-2α的活性，能够显著降低肿瘤细胞的增殖速率，减少血管生成，从而达到抗肿瘤的效果。一项 III 期临床试验（LITESPARK-005），评估了接受过免疫检查点抑制剂（ICIs）和抗血管生成治疗的 mccRCC 患者使用贝组替凡和依维莫司的疗效。在中位随访期 18.4 个月时，两组的 mPFS 均为 5.6 个月，贝组替凡组的 18 个月 PFS 率和 ORR 均高于依维莫司组；在中位随访期 25.7 个月时，贝组替凡组的 mOS 高于依维莫司组。这表明对于之前接受过 ICIs 和抗血管生成疗法的 mccRCC 患者，贝组替

凡在 PFS 和 ORR 方面显著优于依维莫司[18]。

2　免疫靶向联合治疗及免疫-免疫联合治疗

目前 ICIs 的主要靶点有程序性细胞死亡受体 1（PD-1）及其配体（PD-L1）和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（CTLA-4）。ICIs 与 TKIs 联合使用已经成为转移性肾癌的一线治疗方案。免疫治疗的特点在于其不以肿瘤细胞为靶点，而是增强免疫细胞抗肿瘤能力，这使得免疫疗法可联合其他疗法治疗 RCC。

2.1　纳武利尤单抗联合伊匹木单抗　一项 III 期临床试验（CheckMate-214），比较了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗（双免治疗组）与舒尼替尼对未接受过治疗且 IMDC 评分为中危/高危晚期 ccRCC 患者的疗效。在所有意向治疗（ITT）患者的中位随访期为 8 年，结果显示双免治疗组的 mOS、90 个月的生存率、90 个月的 PFS 率、完全缓解（CR）率及 ORR 均高于舒尼替尼组，mPFS 无明显差异。在中高危患者中，双免治疗组的 mOS、90 个月的生存率、90 个月的 PFS 率及 CR 率也均优于舒尼替尼组。在 PFS 方面，双免治疗组的 PFS 获益持续改善（12.4 个月 *vs* 8.5 个月）。在低危患者中，双免治疗组的 mOS、90 个月生存率、CR 率均优于舒尼替尼组，而双免治疗组的 mPFS、90 个月的 PFS 率低于舒尼替尼组。然而，需要注意的是，使用双免治疗时出现原发性疾病进展（PD）高于舒尼替尼组（18% *vs* 14%）[19]。通过 CheckMate-214 研究的突破性数据，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗成为首个获批用于 mccRCC 一线治疗的双免疗法。

2.2　纳武利尤单抗联合卡博替尼　一项 III 期临床试验（CheckMate-9ER），比较了纳武利尤单抗联合卡博替尼与舒尼替尼对未接受过治疗的晚期 ccRCC 患者的疗效，结果显示纳武利尤单抗联合卡博替尼在 mPFS、mOS 和 ORR 均显著优于舒尼替尼[20]。

2.3　帕博利珠单抗联合仑伐替尼　一项 III 期临床试验（CLEAR），评估了对晚期 ccRCC 且未接受过全身治疗的患者使用仑伐替尼联合帕博利珠单抗、仑伐替尼联合依维莫司及舒尼替尼治疗的疗效。结果显示在 4 年的随访中，仑伐替尼联合帕博利珠单抗在 OS、PFS、ORR 和 CR 持续展示出比舒尼替尼单药治疗更好的临床获益[21]。

2.4　特瑞普利单抗联合阿昔替尼　在一项 III 期临床试验（RENOTORCH）中，比较了 IMDC 评分中危/高危不可切除的或 mccRCC 患者使用特瑞普利单抗联合阿昔替尼及舒尼替尼治疗的疗效。结果显示联合治疗组的 mPFS 和 ORR 均优于舒尼替尼组，联合治疗组可显著降低疾病进展或死亡风险。因此，对于未经治疗的中危/高危 mccRCC 患者，特瑞普利单抗联合阿昔替尼治疗可显著延长 PFS 并提高 ORR[22]。基于 RENOTORCH 研究，国内于 2024 年 4 月批准特瑞普利单抗联合阿昔替尼用于中高危晚期 ccRCC 患者的一线治疗。

2.5　安罗替尼联合贝莫苏拜单抗　国内一项 III 期临床研究（ETER-100），对比了安罗替尼联合贝莫苏拜单抗（靶免联合组）和舒尼替尼作为晚期 RCC 患者一线治疗的疗效。2024 欧洲肿瘤内科学会（ESMO）公布的中期分析结果显示，在平均随访 19.52 个月后，靶免联合组显著延长了 PFS（18.96 个月 *vs* 9.76 个月），并显著提高了 ORR（71.59% *vs* 25.10%）。目前总生存数据尚不成熟，初步结果是有利于靶向联合免疫治疗组。

3　展望

3.1　新的联合治疗方案　近年来，ICI 与靶向治疗或其他免疫治疗药物的联合应用极大地改善了 mccRCC 患者的预后。已证明了双免疗法（纳武利尤单抗联合伊匹木单抗）和靶免疗法（帕博利珠单抗联合阿昔替尼、帕博利珠单抗联合仑伐替尼及纳武利尤单抗联合卡博替尼等）在一线治疗中具有 OS 优势。因此，在联合治疗方案的优化中，需进一步筛选新的靶免或者双免治疗的药物配伍，以及与新型分子靶向药物（例如 HIF-2α 抑制剂）的联合应用，以提高 ORR 和延长 PFS，并降低耐药发生率。另外，也需要进一步开发针对关键分子靶点的新型药物，为 mccRCC 患者提供更多的治疗方案[23]。

3.2　肿瘤微环境调控　肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是肿瘤微环境（TME）的重要组成部分。TME 中的代谢物会影响 TAMs 的极化，从而诱导肿瘤进展和抑制。相反，TAMs 也会通过细胞因子和囊泡等代谢产物影响 TME 的生物学功能，尤其是重塑 TME。随着免疫治疗的临床应用，系统评估 TAMs 的动态

变化，不仅可为个体化免疫治疗策略提供新依据，还可深度解析耐药性产生及免疫应答异质性的代谢调控机制[24]。

随着药物的研发和治疗方式的更新，mccRCC患者的预后和生活质量有望得到提高，但仍需要开展相关的临床研究，来验证最佳治疗方案、用药顺序以及适用人群，为患者带来更好的治疗效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] YOUNG M, JACKSON-SPENCE F, BELTRAN L, et al. Renal cell carcinoma[J]. Lancet, 2024, 404(10451): 476-491.

[2] 刘影,王林辉.转移性肾透明细胞癌的综合治疗现状与发展[J].现代泌尿外科杂志,2024,29(5):466-470.

[3] 彭晓阳,杨体能,黄熹,等.中年转移性肾透明细胞癌的药物治疗进展[J].中国临床医生杂志,2025,53(5):565-568.

[4] PATEL P H, CHADALAVADA R S V, CHAGANTI R K, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(24): 7215-7220.

[5] PERES T, AEPPLI S, FISCHER S, et al. First single-centre experience with the novel HIF-α inhibitor belzutifan in Switzerland[J]. Curr Oncol, 2025, 32(2): 64.

[6] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3584-3590.

[7] MOTZER R J, HUTSON T E, CELLA D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 722-731.

[8] ESCUDIER B, PORTA C, BONO P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1412-1418.

[9] RINI B I, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 378(9807): 1931-1939.

[10] MOTZER R J, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 552-562.

[11] CHOUEIRI T K, HESSEL C, HALABI S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update[J]. Eur J Cancer, 2018, 94: 115-125.

[12] CHOUEIRI T K, ESCUDIER B, POWLES T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 917-927.

[13] ESCUDIER B, BELLMUNT J, NéGRIER S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2144-2150.

[14] NIXON A B, HALABI S, LIU Y M, et al. Predictive biomarkers of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with IFNα ± bevacizumab: Results from CALGB 90206 (alliance)[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2771-2778.

[15] SABATINI D M. mTOR and cancer: Insights into a complex relationship[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(9): 729-734.

[16] MOTZER R J, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors[J]. Cancer, 2010, 116(18): 4256-4265.

[17] HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P, et al. Temsirolimus, interferon Alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(22): 2271-2281.

[18] CHOUEIRI T K, POWLES T, PELTOLA K, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2024, 391(8): 710-721.

[19] TANNIR N M, ALBIGCS L, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(11): 1026-1038.

[20] BOURLON M T, ESCUDIER B, BUROTTO M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(4_suppl): 362.

[21] MOTZER R J, PORTA C, ETO M, et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (16_suppl): 4502.

[22] YAN X Q, YE M J, ZOU Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(2): 190-199.

[23] 温强海,刘海城,邹军荣,等.肾细胞癌联合治疗的研究进展[J].中国现代医生,2023,61(28):118-121.

[24] 黄凯翔,陈科.肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的作用及相关治疗研究进展[J].肿瘤学杂志,2024,30(11):893-906.

收稿日期：2025-03-17

（本文编辑：方能）