

指南规范

# 肾癌免疫治疗中国专家共识

中华医学会泌尿外科学分会肾癌研究协作组

解放军总医院泌尿外科,北京 100853

通信作者: 马鑫, urologist@foxmail.com; 张旭, xzhang@foxmail.com

收稿日期: 2025-01-16

**[摘要]** 免疫联合靶向治疗已成为晚期肾癌一线标准治疗,并且在围术期阶段取得了突破性进展。此外,以免疫治疗为核心的联合治疗策略正在多种肾癌治疗场景中进行积极探索,但目前缺乏指南和共识指导临床实践。中华医学会泌尿外科学分会肾癌协作组,基于肾癌免疫治疗最新临床研究数据,组织专家组成员深入研究讨论,共同制定了本共识。详尽阐述了局部进展期肾癌以及转移性或不可切除肾癌的免疫治疗推荐,同时对外科治疗与免疫治疗之间的关系以及靶免联合治疗的不良反应管理问题进行了讨论,以期为临床提供指引。

**[关键词]** 肾癌;免疫治疗;免疫联合靶向治疗;专家共识

**[中图分类号]** R692.4;R693+.4 **[文献标识码]** A

**[DOI]** 10.19558/j.cnki.10-1020/r.2025.02.001

## Chinese Expert Consensus on Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma

*Chinese Kidney Cancer Consortium Chinese Urological Association*

(Department of Urology, People's Liberation Army Hospital, Beijing 100853, China)

Corresponding author: Ma Xin, urologist@foxmail.com; Zhang Xu, xzhang@foxmail.com

**Abstract** Immunotherapy combined with targeted therapy has become the first-line standard treatment for advanced renal cell carcinoma (RCC) and has made groundbreaking progress in the perioperative setting. Furthermore, immunotherapy-centered combination strategies are actively being explored in various clinical scenarios for RCC. However, there is currently a lack of guidelines and consensus to direct clinical practice. Based on the latest clinical research data on immunotherapy for RCC, the Chinese Kidney Cancer Consortium Chinese Urological Association organized an in-depth discussion among expert panel members to develop this consensus. This document provides detailed recommendations for immunotherapy in locally advanced RCC and metastatic or unresectable RCC. It also discusses the relationship between surgical treatment and immunotherapy, as well as the management of adverse events associated with immunotherapy combined with targeted therapy, aiming to offer guidance for clinical practice.

**Key words** kidney cancer; immunotherapy; combination of immunotherapy and target therapy; consensus

### 1 概述

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占成年人恶性肿瘤的3%,近30年来全球发病率持续增长,在我国亦呈现明显上升趋势<sup>[1,2]</sup>。RCC的生存率高度依赖早期诊断,但约1/3的患者在初诊时已出现转移,5年生存率仅12%<sup>[3,4]</sup>。此外,接受肾切除术的局限性疾病患者中20%最终会出现复发,预后不佳<sup>[5,6]</sup>。研究显示,我国RCC死亡发病比为0.58,高于美国(0.17)以及全球平均水平(0.39)<sup>[2]</sup>,我国RCC患者生存率亟待改善。近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为基础的联合方案已彻底改变晚期RCC治疗格局,并被国内外权威指南一致推荐为绝大多数晚期RCC的一线标准治疗。但现有指南因篇幅所限,对ICI治疗部分的论述相

对简略,同时考虑到免疫治疗已在多种肾癌治疗场景中显示出重要临床价值,但缺乏专家共识和指南指导临床实践。本共识以ICI治疗为核心,在国内外权威指南的基础上,结合最新研究进展和专家经验,经过多次讨论和修改形成共识,为我国肾癌免疫治疗实现高水平、同质化管理提供指引。

### 2 证据获取

#### 2.1 文献检索

本共识工作组由来自中华医学会泌尿外科学分会(chinese urological association, CUA)肾癌协作组的36位专家成员组建。工作组对英文数据库(PubMed、Embase和Cochrane Library)和中文数据库(中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据库)进行了中英文文献检索。检索关

关键词包括: immunotherapy、immune checkpoint inhibitors、kidney cancer、renal cell carcinoma、肾癌、免疫治疗等,检索时间截至2024年12月31日。

## 2.2 开会收集专家意见

共识工作组多次召开线上共识会议,对本共识内容进行了充分讨论,对于共识意见推荐强度等级、证据质量级别征询全体专家意见,获得70%以上的专家赞成作为通过。在形成推荐意见时,除证据本身还将经济因素和患者偏好等其他因素纳入考量。执笔作者完成初稿后,交由其他专家组成员进行审阅和修改,最终定稿。

## 3 证据合成

### 3.1 局部进展期肾透明细胞癌的免疫治疗管理

**3.1.1 肾透明细胞癌术前新辅助免疫治疗** 由于缺乏高级别循证,目前国内外指南尚未推荐对RCC进行术前新辅助治疗。尽管如此,术前新辅助治疗在临床实践中仍具有重要临床意义。大部分局部进展期患者不适合首选外科治疗,原因包括肿瘤体积较大或静脉癌栓(venous tumor thrombus, VTT)位置过高,手术风险较大等。术前新辅助治疗可使肿瘤和/(或)VTT退缩,降低手术风险<sup>[7]</sup>。此外,对于复杂肾肿瘤以及具有强烈保肾指征(如孤立肾或双肾肿瘤)的患者,新辅助治疗可能改变手术方式,降低手术难度和/(或)提高残留肾功能<sup>[8,9]</sup>。在NeoAvAx的II期研究中,高危非转移性肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)患者接受肾切除术前阿维鲁单抗联合阿昔替尼新辅助治疗,30%患者的原发肿瘤实现部分缓解(Partial Response, PR)<sup>[10]</sup>。我国一项II期研究显示,局部进展期ccRCC患者接受特瑞普利单抗联合阿昔替尼新辅助治疗,原发肿瘤和VTT均缩小,在降低手术并发症发生率和术后复发风险的同时,提高了完全切除率。原发肿瘤的客观缓解率(objective response rate, ORR)达到45%且有4例患者实现病理完全缓解(pathological complete response, pCR),2年无病生存期(disease-free survival, DFS)的比例为84.7%<sup>[11]</sup>。VTT形成是RCC重要的不良预后因素之一,未经有效治疗的VTT患者的中位生存时间约5个月,1年内的肿瘤特异性生存率约29%。根治性肾切除联合静脉癌栓取出术是肾癌伴腔静脉癌栓的首选治疗方案,可有效改善预后,未发生转移的患者在接受手术治疗后的5年,肿瘤特异性生存率达40%-65%<sup>[12]</sup>。但根治性肾切除联合静脉癌栓取出术的围术期病死率很高(3%~16%),且并发症发生率随着

VTT的高度增加<sup>[13,14]</sup>。一项发表在*Signal Transduction and Targeted Therapy*的关于特瑞普利单抗联合阿昔替尼新辅助治疗肾癌伴下腔静脉癌栓(inferior vena cava tumor thrombus, IVC-TT)的II期NEOTAX的研究结果显示,特瑞普利单抗联合阿昔替尼新辅助治疗伴有IVC-TT的ccRCC可以降低一部分患者的IVC-TT分级,入组的25例ccRCC伴II-IV级IVC-TT患者在接受特瑞普利单抗联合阿昔替尼新辅助治疗后,44.0%(11/25)的患者实现了癌栓降级,1年和2年的无进展生存期(progression-free survival, PFS)比例分别为89.1%和54.8%<sup>[15]</sup>。一项纳入113例局部晚期或转移性RCC患者的回顾性研究评估了含ICI治疗后肾切除术的安全性。结果显示,相比既往临床数据,术前接受含ICI治疗的患者术后并发症和再次入院率没有增加<sup>[16]</sup>。

推荐意见:尽管缺乏高级别循证,但结合临床实际需求以及经验,对于特殊场景下的ccRCC患者(如合并癌栓或周边侵犯、强烈保肾指征、肿瘤体积较大等),可视临床具体情况谨慎尝试术前新辅助免疫联合治疗,优先选择具有中国人群数据的特瑞普利单抗。

**3.1.2 ccRCC术后辅助免疫治疗** KEYNOTE-564<sup>[17]</sup>是目前已公布结果的4项ICI辅助治疗III期研究中唯一达到主要终点的研究,而IMmotion010<sup>[18]</sup>、CheckMate-914<sup>[19,20]</sup>以及PROSPER(围术期免疫治疗)<sup>[21,22]</sup>研究均未达到主要终点。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南2025v2和欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)指南2024基于KEYNOTE-564研究结果,推荐将帕博利珠单抗用于pT2分期伴世界卫生组织/国际泌尿病理协会(WHO/ISUP, The World Health Organization/International Society of Urological Pathology)核分级为4级或肉瘤样分化,pT3及以上分期,区域淋巴结转移或无疾病证据(no evidence of disease, NED)的M1期ccRCC患者的辅助治疗<sup>[23,24]</sup>。

2024 ASCO GU大会上,KEYNOTE-564研究宣布达到次要研究终点总生存期(overall survival, OS),相比安慰剂,帕博利珠单抗用于ccRCC辅助治疗可显著降低38%的死亡风险( $HR=0.62, 95\%CI:0.44\sim0.87; P=0.005$ )<sup>[17]</sup>,进一步确证了帕博利珠单抗辅助治疗在意向治疗人群中的价值。

目前,由于缺乏有效的生物标志物以及高复

发风险因素相关的预后模型对辅助治疗患者进行筛选,临床会存在过度治疗的风险。一项纳入 CheckMate914 研究 A 部分, PROSPER, IMmotion010 以及 KEYNOTE-564 等 4 项研究的 Meta 分析显示,接受免疫辅助治疗的总体人群 DFS 获益并不显著( $HR=0.85, 95\%CI:0.69\sim 1.04$ ),但在接受免疫辅助治疗的程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)阳性( $HR=0.72, 95\%CI:0.55\sim 0.94$ )和肉瘤样分化人群( $HR=0.59, 95\%CI:0.38\sim 0.91$ )中,DFS 显著获益<sup>[25]</sup>。

推荐意见:推荐 pT2 分期伴 WHO/ISUP 核分级 4 级或肉瘤样分化的 ccRCC 患者, pT3 及以上分期的 ccRCC 患者及区域淋巴结转移或无疾病证据的远处转移患者接受帕博利珠单抗辅助治疗,其中优先推荐 PD-L1 阳性和肉瘤样分化患者。鉴于帕博利珠单抗尚未在国内获批肾癌治疗适应证,需结合临床环境,在与患者及家属充分沟通后,谨慎尝试使用国内可及的免疫检查点抑制剂(如特瑞普利单抗等)进行辅助治疗。

### 3.2 转移性或不可切除肾透明细胞癌的免疫治疗管理

#### 3.2.1 转移性或不可切除 ccRCC 一线免疫治疗

目前国际上已有多种基于 ICI 的联合治疗方案在 III 期研究中达到阳性终点,并获得美国 FDA 批准转移性或不可切除 ccRCC 适应证,本章节仅针对已获得国家药品监督管理局批准在我国上市的药物组成的治疗方案,结合最新的研究进展进行讨论和推荐(表 1)。由于目前尚无 III 期研究支持在转移性或不可切除 ccRCC 一线使用 ICI 单药治疗,故不推荐将 ICI 单药用于晚期 ccRCC 的一线治疗。

KEYNOTE-426<sup>[26]</sup>和 CLEAR<sup>[27]</sup>这两项国际 III 期研究结果显示,相比舒尼替尼,帕博利珠单抗联合阿昔替尼或仑伐替尼治疗不可切除或转移性 ccRCC 患者,可显著延长中位 PFS 和中位 OS(见表 1)。在 KEYNOTE-426 研究中,帕博利珠单抗联合阿昔替尼在国际转移性肾细胞癌数据库联盟(International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC)标准中/高危人群中的治疗获益更为显著,而在 IMDC 低危人群中的中位 PFS 和中位 OS 获益与舒尼替尼单药相比,无显著差异<sup>[26]</sup>。在 CLEAR 的研究中,无论 IMDC 风险分层如何,联合方案治疗的中位 PFS 均显著获益<sup>[27]</sup>。

CheckMate 214 研究是一项国际 III 期临床研究,结果显示相比舒尼替尼,纳武利尤单抗联合

伊匹木单抗可延长 IMDC 中/高危人群的中位 PFS 和 OS;而在 IMDC 低危人群中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的 ORR 和中位 PFS 均低于舒尼替尼组,治疗效果不及舒尼替尼,两组的中位 OS 无显著差异<sup>[28]</sup>。

虽然帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗在国内已上市,但未被批准用于晚期肾癌治疗。2023 年 10 月,首个针对中国转移性或不可切除 ccRCC 患者的一线免疫治疗 III 期研究 RENTORCH<sup>[29]</sup>在欧洲肿瘤内科学会(European Society For Medical Oncology, ESMO)年会公布研究结果,达到主要终点 PFS,填补了我国 RCC 免疫治疗领域的空白。这是一项针对中国患者的 III 期临床研究,421 例中、高危不可切除或转移性 ccRCC 患者按 1:1 随机接受特瑞普利单抗联合阿昔替尼或舒尼替尼单药一线治疗。相比舒尼替尼,特瑞普利单抗联合阿昔替尼显著延长 PFS(18.0 vs. 9.8 个月,  $HR=0.65, 95\%CI:0.49\sim 0.86; P=0.0028$ ),将 ORR 从 30.8% 提高至 56.7%,中位 OS 数据尚未成熟,分别为尚未达到和 26.8 个月。安全性方面,两组的  $\geq 3$  级不良事件(71.2% vs. 67.1%)、导致治疗中断的不良事件(14.4% vs. 8.1%)的发生率相似(表 1)。基于 RENTORCH 研究的突破性成果,2024 年 4 月 7 日,特瑞普利单抗获得国家药品监督管理局的批准,成为我国首个用于晚期 RCC 一线治疗的抗程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)抗体药物。

ETER100 研究是一项随机、开放标签、III 期试验,旨在评估安罗替尼联合贝莫苏拜单抗对比舒尼替尼一线治疗晚期不可切除或转移性肾细胞癌的有效性和安全性。研究数据显示,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗组对比舒尼替尼组的中位 PFS 为 18.96 个月 vs. 9.76 个月( $HR=0.53, 95\%CI:0.42\sim 0.67; P<0.0001$ ),ORR 为 71.6% vs. 25.1%,中位 OS 尚未达到<sup>[30]</sup>。

靶免联合治疗可显著改善 ORR、延长 PFS 和 OS,但联合用药也会造成更多的不良反应。II 期研究 TIDE-A 评估了阿维鲁单抗联合间歇性阿昔替尼一线治疗转移性肾癌患者的安全性和有效性:受试者经过 36 周治疗,如疗效达到 CR/PR 则更换为阿维鲁单抗维持治疗。在所有中断阿昔替尼治疗的患者中,中断 8 周后的疾病未进展率达 72.4%,远高于预设值。接受间歇阿昔替尼治疗的患者不良反应发生率明显降低<sup>[31]</sup>。该研究为临床实践中进一步提高靶免联合治疗方案的

耐受性和依从性提供了参考。

推荐意见: 优先推荐目前唯一获批肾癌治疗适应证且具有针对中国人群数据的特瑞普利单抗联合阿昔替尼方案用于中国转移性/不可切除ccRCC患者的一线治疗。推荐PD-1单抗联合阿昔替尼/仑伐替尼方案用于转移性/不可切除ccRCC的一线治疗, 但应注意上述方案在IMDC低危人群中的获益存在不确定性, 推荐具有东亚人群数据的帕博利珠单抗联合阿昔替尼方案用于中国转移性/不可切除ccRCC患者的一线治疗。推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于转移性/不可切除ccRCC患者IMDC中高危人群的一线治疗, 但不推荐该方案用于低危人群。一线接受靶免联合治疗达到CR/PR的转移性/不可切除ccRCC患者, 可考虑转换为免疫单药维持治疗, 该给药方式有望降低患者不良反应发生率, 提高治疗耐受性。

**3.2.2 转移性或不可切除ccRCC二线或二线后免疫治疗** 对于晚期ccRCC二线及二线后系统治疗, 国内外指南一致推荐首选参加临床研究。目前, 二线及二线后系统治疗策略根据一线是否

接受过ICI治疗进行分层, 国内外指南推荐整体情况较为一致, 治疗方案选择已在NCCN 2025v2, EAU 2024和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 2024等指南<sup>[23,24,32]</sup>中进行了详细论述, 主要差异来自对卡博替尼和伏罗尼布在国内外可及性不同的考量, 本共识不再重复论述。

本共识仅讨论ICI治疗相关的治疗决策(已在国内上市的药物), 包括既往血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, VEGFR TKI)单药治疗进展后患者的ICI治疗选择以及既往含ICI治疗进展后的免疫治疗再挑战, 和既往含ICI治疗出现有限进展(如寡进展)患者的治疗选择。

**3.2.2.1 既往VEGFR TKI单药治疗进展患者的ICI治疗选择** CheckMate 025研究是一项旨在比较纳武利尤单抗和依维莫司用于VEGFR TKI经治的晚期RCC患者中疗效的Ⅲ期研究, 共纳入821例既往接受过一线或二线VEGFR TKI治疗的晚期RCC患者, 随机接受纳武利尤单抗或依维

表1 PD-1抑制剂联合治疗Ⅲ期研究结果及亚组分析数据汇总

项目	KEYNOTE-426研究 <sup>[26]</sup>		CLEAR研究 <sup>[27]</sup>		CheckMate 214研究 <sup>[28]</sup>		RENOTORCH研究 <sup>[29]</sup> (中国人群)	
	861		721		1096		421	
治疗方案	帕博利珠单抗+阿昔替尼	舒尼替尼	帕博利珠单抗+仑伐替尼	舒尼替尼	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	舒尼替尼	特瑞普利单抗+阿昔替尼	舒尼替尼
纳入例数/ <i>n</i>	861		721		1096		421	
中位随访时间/月	67.2(60.0~75.0)		49.8(41.4~53.1)		99.1(91.0~107.3)		14.6(8.7~20.4)	
中位PFS/月	15.7	11.1	23.9	9.2	12.4	12.3	18.0	9.8
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	0.69(0.59~0.81)		0.47(0.38~0.57)		0.88(0.75~1.03)		0.65(0.49~0.86)	
意向治疗	47.2		53.7		52.7		NR	
中位OS/月	47.2	40.8	53.7	54.3	52.7	37.8	NR	26.8
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	0.84(0.71~0.99)		0.79(0.63~0.99)		0.72(0.62~0.83)		0.61(0.40~0.92)	
人群	60.6		71.3		39.0		56.7	
ORR/%	60.6	39.6	71.3	36.7	39.0	33.0	56.7	30.8
≥3级不良事件发生率/%	67.8	63.5	74.1	60.3	47.9	64.1	71.2	67.1
不良事件导致的停药率/%	33.3	13.6	N/A	N/A	24.0	13.1	14.4	8.1
中位PFS/月	13.8	8.3	22.1	5.9	12.4	8.5	18.0	9.8
IMDC	0.68(0.56~0.82)		0.43(0.34~0.55)		0.73(0.61~0.87)		0.65(0.49~0.86)	
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	0.68(0.56~0.82)		0.43(0.34~0.55)		0.73(0.61~0.87)		0.65(0.49~0.86)	
中高	42.2		47.9		46.7		NR	
中位OS/月	42.2	29.3	47.9	34.3	46.7	26.0	NR	26.8
危	0.76(0.62~0.93)		0.74(0.57~0.96)		0.69(0.59~0.81)		0.61(0.40~0.92)	
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	0.76(0.62~0.93)		0.74(0.57~0.96)		0.69(0.59~0.81)		0.61(0.40~0.92)	
ORR/%	56.8	34.9	N/A	N/A	42.0	27.0	56.7	30.8
中位PFS/月	20.7	17.9	28.6	12.9	12.4	28.9	N/A	N/A
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	0.76(0.57~1.02)		0.50(0.35~0.71)		1.76(1.25~2.48)		N/A	
IMDC	60.3		NR		77.9		N/A	
低危	60.3	62.4	NR	59.9	77.9	66.7	N/A	N/A
中位OS/月	60.3	62.4	NR	59.9	77.9	66.7	N/A	N/A
<i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	1.10(0.79~1.54)		0.94(0.58~1.52)		0.82(0.60~1.13)		N/A	
ORR/%	68.8	50.4	N/A	N/A	30.0	52.0	N/A	N/A

N/A为数据不可用; NR为尚未达到。

莫司治疗,主要研究终点为OS。结果显示,两组的中位OS分别为25.8个月和19.7个月( $HR=0.73, 95\%CI: 0.62\sim 0.85$ ),纳武利尤单抗显著改善OS;次要终点方面,ORR分别为23%和4%( $P<0.001$ ),且纳武利尤单抗也能延长中位PFS( $HR=0.84, 95\%CI: 0.72\sim 0.99; P=0.0331$ )<sup>[33]</sup>。但纳武利尤单抗尚未在我国获得肾癌治疗适应证。2项针对中国肾癌患者的回顾性研究显示,特瑞普利单抗联合阿昔替尼用于既往接受一线或 $\geq 1$ 线VEGFR TKI治疗但未接受过ICI治疗的晚期肾癌患者,ORR分别为31.6%和34%,中位PFS分别达到11.7个月和13.1个月<sup>[34,35]</sup>。

**3.2.2.2 既往含ICI治疗进展患者的免疫治疗再挑战** 多项前期研究显示,对一线接受含ICI治疗进展的RCC患者再次进行ICI治疗获益有限,ORR仅为4%~25%<sup>[36-40]</sup>。KEYNOTE-146是一项Ib/II期研究,旨在评估帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往系统治疗失败的转移性ccRCC患者的有效性。研究中104例既往ICI经治的患者,在接受帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗后,24周时ORR达到55.8%,持续缓解时间为12.5个月,中位PFS为12.2个月<sup>[41]</sup>。该研究为ICI经治的转移性或不可切除ccRCC患者再次接受ICI治疗提供了初步证据。然而,目前唯一公布研究数据的肾癌免疫治疗再挑战III期研究CONTACT-03却未能达到研究终点。该研究旨在评估阿替利珠单抗联合卡博替尼对比卡博替尼单药用于既往ICI治疗失败患者的疗效,共纳入522例患者。结果显示,相比卡博替尼单药,阿替利珠单抗联合卡博替尼治疗未能延长OS( $HR=0.94, 95\%CI: 0.70\sim 1.27; P=0.69$ )。安全性方面,ICI联合治疗组的严重不良反应发生率高于卡博替尼单药组(48% vs. 33%),不良事件导致的死亡患者比例也更高(6% vs. 4%)<sup>[42]</sup>。该研究提示阿替利珠单抗的加入不能改善生存获益,且增加了治疗相关毒性。

**推荐意见:**对于既往接受靶向治疗但未接受ICI治疗的转移性或不可切除ccRCC患者,推荐接受靶免联合治疗,优先推荐具有中国人群数据的特瑞普利单抗联合方案。对于既往接受靶免联合治疗进展的转移性或不可切除ccRCC患者,优先推荐参加临床研究,也可尝试继续ICI治疗并更换VEGFR TKI。

### 3.3 转移性ccRCC减瘤性肾切除术与免疫治疗

对于绝大多数转移性患者,系统治疗是必要的,而减瘤性肾切除术(Cytoreductive Nephrecto-

my, CN)是姑息性的<sup>[24]</sup>。目前CN在转移性ccRCC靶向治疗中的应用存在争议,并且在免疫治疗中尚无前瞻性研究证据支持。NCCN 2025v2, EAU 2024, CSCO 2024以及肾细胞癌诊疗指南(2022卫健委)等国内外指南仍将即刻CN作为经严格筛选的转移性ccRCC患者的治疗选择之一,主要用于年轻,体能良好,采用IMDC标准或纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)预后模型中、低危,转移灶肿瘤负荷小,原发灶可完全切除的患者。对于不符合上述可行即刻CN标准的患者,应优先系统治疗,而不应行即刻CN<sup>[23,24,32,43]</sup>。III期研究JAVELIN Renal 101事后分析是首个对初诊IV期M1 RCC患者进行CN后接受一线ICI联合治疗结局进行分析的报道,评估了既往CN对一线Avelumab联合阿昔替尼治疗结局的影响。校正后的多变量回归分析显示,Avelumab联合治疗组患者中,既往接受CN的患者较未接受CN的患者显示出更长的PFS( $HR=0.79, 95\%CI: 0.53\sim 1.16$ )和OS( $HR=0.59, 95\%CI: 0.38\sim 0.93$ )以及ORR( $OR=2.67, 95\%CI: 1.32\sim 5.41$ )获益,但未能达到显著的统计学差异<sup>[44]</sup>。该研究为免疫治疗时代即刻CN的可行性提供了新的证据支持。

鉴于ICI联合治疗已明显改变晚期RCC患者治疗结局,延迟CN已成为晚期RCC综合治疗探索的新方向。一项真实世界回顾性队列研究纳入125例(88%为ccRCC)接受一线伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗的同时性转移患者,旨在评估一线双免疫联合治疗后进行延迟性CN的指征,以及CN后NED患者的管理和结局<sup>[45]</sup>。该研究中,如果患者接受ICI治疗后具有持续的转移灶完全缓解或接近完全的转移灶缓解(定义为累计转移灶体积减少 $>80\%$ ),则考虑进行延迟性CN以期实现NED。25个月随访结果显示:26例(21%)转移灶完全缓解或接近完全的转移灶缓解患者中,19例(73%)经延迟性CN达到NED,其中8例(42%)患者继续免疫治疗,11例(58%)停止免疫治疗,中位停药时间21个月。NED患者中,继续免疫治疗和停止免疫治疗患者的2年DFS率分别为83%和60%( $P=0.675$ ),3年癌症特异性生存率(CSS)分别为100%和70%( $P=0.325$ )<sup>[45]</sup>。该研究提示,对于一线ICI治疗应答良好(转移灶完全缓解或接近完全的转移灶缓解)的转移性ccRCC患者,延迟性CN是一种潜在选择,但仍需前瞻性研究进一步验证。正在进

行中的3项前瞻性研究将为CN与ICI治疗的组合提供新的证据,为临床中CN与ICI治疗时机、顺序的选择,患者的筛选标准以及应答良好患者的后续管理提供指引<sup>[46-48]</sup>。NORDIC-SUN研究将进一步对延迟性减瘤手术用于接受ICI联合治疗后的转移RCC患者的影响进行评估,比较在免疫联合治疗后IMDC危险因素 $\leq 3$ 个的患者中,接受延迟性CN后免疫单药±TKI维持治疗对比不接受手术,免疫单药±TKI的结局<sup>[46]</sup>。PROBE研究则将在免疫联合治疗达到PR/SD的患者中,比较接受延迟性CN联合系统治疗与单纯系统治疗的获益<sup>[47]</sup>。Cyto-KIK研究将为系统治疗中加入CN提供证据,入组患者将先接受免疫联合靶向诱导治疗,CN术前暂停靶向治疗,术后继续免疫联合靶向治疗<sup>[48]</sup>。

推荐意见:对于年轻,体能良好,IMDC/MSKCC中、低危,转移灶肿瘤负荷小,原发灶可完全切除的转移性ccRCC患者,可考虑在启动ICI治疗前行减瘤性肾切除术。对于不符合接受即刻减瘤性肾切除术标准的转移性ccRCC患者,若患者接受ICI治疗后具有持续的转移灶完全缓解或接近完全的转移灶缓解(定义为累计转移灶体积减少 $>80\%$ ),可视临床具体情况谨慎考虑延迟性减瘤肾切除术。

### 3.4 转移性非透明细胞肾细胞癌的免疫治疗

目前尚无针对转移/不可切除非透明细胞肾细胞癌(non clear cell renal cell carcinoma, nccRCC)患者系统治疗的III期研究结果报告。国

内外指南除一致优先推荐该人群参加临床研究外,其余推荐则不尽相同。NCCN 2025v2<sup>[23]</sup>和CSCO 2024指南<sup>[32]</sup>推荐ICI单药或ICI联合TKI用于晚期nccRCC治疗(nccRCC中不包括集合管癌和髓样癌);CSCO指南推荐ICI联合方案用于集合管癌/髓样癌(III级推荐)<sup>[32]</sup>,而NCCN指南并未推荐<sup>[23]</sup>;EAU 2024则仅推荐上述方案用于乳头状肾细胞癌<sup>[24]</sup>。既往研究中,ICI单药或ICI联合治疗在转移/不可切除nccRCC患者中显示出一定的抗肿瘤活性。但若对样本量相对较大的KEYNOTE-427(B队列)<sup>[49]</sup>和KEYNOTE-B61<sup>[50]</sup>研究进一步分析可发现,无论帕博利珠单抗联合仑伐替尼还是帕博利珠单抗单药方案,乳头状肾细胞癌的应答率和生存获益数值较高且样本量较大,而嫌色性肾细胞癌的应答率和生存获益较低,其他nccRCC亚型虽显示出一定抗肿瘤活性,但样本量过小,难以得出较为确定的推论。对于肾集合管癌,目前的相关研究数据极少。2024 ESMO大会报告了一项II期SUNNIFORECAST研究(NCT03075423)数据,该研究入组了转移性或局部晚期nccRCC患者,包括乳头状、嫌色细胞、集合管癌、肾髓样癌、肉瘤样或未分类疾病亚型患者。与标准治疗相比,伊匹木单抗联合纳武利尤单抗显著改善了nccRCC患者的12个月总生存率,达到了试验的主要终点<sup>[51]</sup>。我国一项多中心回顾性研究中,8例转移性肾集合管癌患者接受ICI单药或ICI联合化疗/靶向治疗(一线或二线治疗),ORR达到50%<sup>[52]</sup>(表2)。

表2 ICI用于转移/不可切除nccRCC治疗研究

研究名/研究者	KEYNOTE-427 (B队列) <sup>[49]</sup>	KEYNOTE-B61 <sup>[50]</sup>	SUNNIFORECAST <sup>[51]</sup>	Checkmate 920 <sup>[53]</sup>	NCT03635892 <sup>[54]</sup>	Koshkin VS, et al <sup>[52]</sup> , 回顾性研究	
分期	II	II	II	III b/IV	II		
nccRCC患者/例	165	158	309	52	47	35	
治疗方案	帕博利珠单抗	帕博利珠单抗/仑伐替尼	纳武利尤单抗/伊匹木单抗	SOC	纳武利尤单抗/伊匹木单抗	纳武利尤单抗/卡博替尼	纳武利尤单抗
患者特征	低危、中危或高危,既往未接受系统治疗的新诊断或复发IV期nccRCC	低危、中危或高危,既往未接受系统治疗的IV期nccRCC	KPS评分 $\geq 70\%$ ,转移性或局部晚期nccRCC( $>50\%$ ncc),既往未进行过肾细胞癌全身治疗	晚期或转移性nccRCC	晚期nccRCC,既往接受0-1线系统治疗	转移性nccRCC	
随访/月	32	14.9	22.3	24.1	13.1	9	
ORR/%	27	49	32.7	19.6	19.6	47.5	20
PFS/月	4.2	18	5.52	5.65	3.7	12.5	3.5
95%CI	2.9~5.6	14~NR	0.76~1.18	2.7~4.6	6.3~16.4	1.9~5.0	
OS/月	28.9	NR	42.4	33.9	21.2	28.0	NR
95%CI	24.3~NR	NR~NR	N/A	16.6~NR	16.3~NR	N/A	

SOC为标准治疗;KPS评分为卡氏行为状态评分;N/A为数据不可用;NR为尚未达到。

推荐意见:对于转移性或不可切除 nccRCC, 优先推荐参加临床研究。谨慎推荐 ICI 单药或联合方案用于转移性或不可切除 nccRCC 的治疗, 其中乳头状肾细胞癌的获益证据最为充分。应注意 ICI 在 nccRCC 中的有效性和安全性仍待前瞻性 III 期研究确证。

### 3.5 肾癌免疫治疗相关不良事件及管理

NCCN《免疫疗法相关毒性管理》<sup>[56]</sup>, ESMO《免疫治疗毒性管理》<sup>[57]</sup>, 以及 CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》<sup>[58]</sup> 等国内外指南/共识中, 已明确免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 的处理原则: 针对累及的器官、不良事件等级以及严重程度, 对 ICI 治疗进行分级剂量调整, 包括剂量暂停、减量或终止, 并给予相应的治疗措施。糖皮质激素可有效缓解大部分常见 irAEs, 如临床需要应在早期使用。RCC 患者接受 ICI 治疗后的整体 irAEs 与其他瘤种相似, 其管理可参考上述指南。

ICI 联合阿昔替尼作为目前临床中应用最广泛的肾癌免疫治疗方案, 其常见不良反应中的腹

泻、肝炎、疲乏以及肝毒性等需要进行针对性管理 (表 3)。国外一项基于系统综述 (纳入多项 ICI 联合阿昔替尼治疗晚期 RCC 的临床研究) 的不良反应管理共识指出, 区分 ICI 和阿昔替尼治疗引起的不良事件对于优化联合治疗管理和患者生存是必要的。在未发生严重不良事件 (adverse events, AEs) 的情况下, 首个干预措施应为暂停阿昔替尼治疗, 如果 AEs 改善, 则更换为阿昔替尼间歇性治疗和/或降低阿昔替尼剂量。如果 AEs 没有改善, 则考虑 irAE 的可能性并启动糖皮质激素治疗<sup>[59]</sup>。

推荐意见: 肾癌患者接受 ICI 联合 VEGFR TKI 治疗的主要不良反应包括腹泻、肝炎、疲乏以及心血管相关不良事件。大部分不良反应可以通过暂停、降低药物剂量和/或应用糖皮质激素缓解。4 级不良反应需永久停药。对于接受 ICI 联合阿昔替尼治疗出现 1 级不良反应的肾癌患者, 监测并继续 ICI 联合阿昔替尼治疗, 若未缓解则按照 2 级不良反应处理。对于接受 ICI 联合阿昔替尼治疗出现 2 级不良反应的肾癌患者, 应

表 3 ICI 联合阿昔替尼治疗相关腹泻、肝炎和疲乏的管理<sup>[59]</sup>

类型	等级	管理方式	诊疗方案
腹泻	1 级	监测并继续 ICI+阿昔替尼治疗, 若未缓解则按照 2 级不良反应处理	—
	2 级	暂停阿昔替尼 24~48h, 但继续 ICI 治疗 如果腹泻未缓解, 则暂停 ICI 并应用糖皮质激素	腹泻缓解, 考虑间歇性和/或减量使用阿昔替尼 腹泻缓解, 考虑先重新开始阿昔替尼治疗, 然后启动 ICI 再挑战
	3~4 级或出现危急症状	暂停 2 种药物并立即进行干预和/或转诊至专科/住院	腹泻缓解, 如果初始为 3 级: 考虑先重新开始阿昔替尼治疗, 然后启动 ICI 再挑战 腹泻缓解, 如果初始为 4 级: 永久停止 ICI 治疗, 并考虑 TKI 单药治疗
肝炎	1 级	监测并继续 ICI+阿昔替尼治疗, 若未缓解则按照 2 级不良反应处理	—
	2 级	暂停阿昔替尼 48~72h, 但继续 ICI 治疗 (每周监测 1~2 次) 如果肝炎未缓解, 则暂停 ICI 并应用糖皮质激素	肝炎缓解, 考虑间歇性和/或减量使用阿昔替尼 肝炎缓解, 考虑先重新开始阿昔替尼治疗, 然后启动 ICI 再挑战
	3~4 级	暂停 2 种药物并开始应用糖皮质激素	肝炎缓解, 如果初始为 3 级: 如果仅转氨酶异常, 可视患者个体情况决定 (风险-获益评估) 如果胆红素进一步增加, 永久停用这 2 种药物 肝炎缓解, 如果初始为 4 级: 永久停止这 2 种药物
疲乏	1 级	监测并继续 ICI+阿昔替尼治疗, 若未缓解则按照 2 级不良反应处理	—
	2 级	暂停阿昔替尼 48~72h, 但继续 ICI 治疗 (每周监测 1~2 次) 如果疲乏未缓解, 则进行内分泌评估	疲乏缓解, 考虑间歇性和/或减量使用阿昔替尼 如果内分泌评估结果异常, 则继续 ICI+阿昔替尼治疗, 并启动激素替代治疗
	3~4 级或突然开始/快速加重	暂停 2 种药物; 内分泌评估 (TSH, 游离 T3, T4, 皮质醇, 总睾酮或雌二醇)	如果内分泌评估结果异常, 则继续 ICI+阿昔替尼治疗, 并启动激素替代治疗 内分泌评估正常但疲乏未缓解: 检查其他可逆原因/考虑癌症相关性疲乏 内分泌评估正常且疲乏缓解: 考虑间歇性和/或减量使用阿昔替尼

TSH 为促甲状腺激素; 游离 T3 为游离三碘甲状腺原氨酸; 游离 T4 为游离甲状腺素。

保持ICI治疗并暂停阿昔替尼治疗,如果AEs改善,则更换为阿昔替尼间歇性治疗和/(或)降低阿昔替尼剂量;如果AEs没有改善,则考虑免疫相关AEs的可能性,延迟或暂停免疫治疗,并启动糖皮质激素治疗。

#### 4 结论

本专家共识在一定程度上明确了免疫联合靶向治疗在局部肾癌围手术期、转移性/不可切除肾癌中的作用,并对靶免疫联合治疗的方案选择、患者筛选以及不良反应管理提供了推荐。随着更多前瞻性、大样本的免疫治疗研究结果的公布,肾癌治疗模式和格局有望得到进一步的改善和丰富。

#### [参考文献]

- [1] Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (36): Jco2018791905.
- [2] 胡明,范君言,周雄,等.2020年全球肾癌发病与死亡分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44 (4): 575-580.
- [3] Gong J, Maia MC, Dizman N, et al. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy[J]. *Asian J Urol*, 2016, 3(4):286-292.
- [4] Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *World J Oncol*, 2020, 11(3):79-87.
- [5] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):706-720.
- [6] Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study[J]. *Cancer*, 2005, 104(7):1362-1371.
- [7] 宿佳琦,张海梁.局部进展期肾癌综合治疗研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(6):556-561.
- [8] Gleason JP, Motzer RJ, Lee CH. The current role for adjuvant and neoadjuvant therapy in renal cell cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2019, 29(6):636-642.
- [9] Ingels A, Campi R, Capitanio U, et al. Complementary roles of surgery and systemic treatment in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2022, 19 (7):391-418.
- [10] Bex A, Abu-Ghanem Y, Thienen JVV, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6\_suppl):289.
- [11] Huang J, Wang Y, Xu F, et al. Neoadjuvant toripalimab combined with axitinib in patients with locally advanced clear cell renal cell carcinoma: a single-arm, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6):e008475.
- [12] 马鑫,何志嵩,马潞林等.机器人肾癌伴静脉癌栓切除手术专家共识[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2023, 12(1): 1-7.
- [13] Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(3):658-662.
- [14] Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The Mayo clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus[J]. *BJU Int*, 2004, 94(1):33-41.
- [15] Gu L, Peng C, Liang Q, et al. Neoadjuvant toripalimab plus axitinib for clear cell renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: NEO-TAX, a phase 2 study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):264.
- [16] Yip W, Ghoreifi A, Gerald T, et al. Perioperative complications and oncologic outcomes of nephrectomy following immune checkpoint inhibitor therapy: a multicenter collaborative study[J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(6):604-610.
- [17] Choueiri 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.
- [18] Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10358):1103-1116.
- [19] Motzer RJ, Bex A, Russo P, et al. Adjuvant nivolumab monotherapy vs placebo for localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: Results from Part B of the randomized, phase 3 CheckMate 914 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (4\_suppl):LBA358.
- [20] Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379):821-832.



- [21] Allaf M, Kim S, Harshman L, et al. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRINEA8143), a National Clinical Trials Network trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1432 - S1433.
- [22] Allaf ME, Kim SE, Master VA, et al. PROSPER: phase III randomized study comparing perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRINEA8143) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4596.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 2.2025) [EB/OL]. (2024-12-05). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
- [24] EAU Guidelines . Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
- [25] Riveros C, Huang E, Ranganathan S, et al. Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJU Int*, 2023, 131(5): 553-561.
- [26] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17\_suppl): 4501.
- [27] Motzer RJ, 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.
- [28] Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(4\_suppl): 363.
- [29] Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. RENOTORCH: Toripalimab combined with axitinib versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal-cell carcinoma (RCC) - A randomized, open-label, phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl\_2): S1013.
- [30] 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). *Ann Oncol*, 2024, 35: S1263-S1264.
- [31] Iacovelli R, Ciccarese C, Buti S, et al. Avelumab Plus Intermittent Axitinib in Previously Untreated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. The Tide-A Phase 2 Study [J]. *Eur Urol*, 2024, 86(5): 411-419.
- [32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024. .
- [33] Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial [J]. *Cancer*, 2020, 126(18): 4156-4167.
- [34] 周莉, 许华艳, 鄢谢桥, 等. 特瑞普利单抗联合阿昔替尼在晚期肾癌中的初步应用[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(2): 136-140. .
- [35] Huang J, Shi G, Wang Y, et al. Second-line treatment with axitinib plus toripalimab in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective multicenter study [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(12): 1461-1471.
- [36] McKay RR, McGregor BA, Xie W, et al. Optimized Management of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Response-Based Phase II Study (OMNIVORE) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4240-4248.
- [37] Choueiri TK, Kluger H, George S, et al. FRAC-TION-RCC: nivolumab plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma after progression on immuno-oncology therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e005780.
- [38] Atkins MB, Jegede OA, Haas NB, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab/ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (HCRN GU16-260-Cohort B) [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e004780.
- [39] Grimm MO, Esteban E, Barthélémy P, et al. Tailored immunotherapy approach with nivolumab with or without nivolumab plus ipilimumab as immunotherapeutic boost in patients with metastatic renal cell carcinoma (TITAN-RCC): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1252-1265.
- [40] Powles T, Atkins MB, Escudier B, et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab following disease progression on atezolizumab or sunitinib

- monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma in immotion150: a randomized phase 2 clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(5):665-673.
- [41] 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.
- [42] Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397):185-195.
- [43] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 肾细胞癌诊疗指南(2022年).[EB/OL].(2021-12-05).<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/files/71c1a3953bcd42059e1bda2859305cef.pdf>.
- [44] Grimm MO, Oya M, Choueiri TK, et al. Impact of prior cytoreductive nephrectomy on efficacy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated with avelumab plus axitinib or sunitinib: post hoc analysis from the javelin renal 101 phase 3 trial[J]. *Eur Urol*, 2024, 85(1):8-12.
- [45] Franssen van de Putte EE, van den Brink L, Mansour MA, et al. Indications and outcomes for deferred cytoreductive nephrectomy following immune checkpoint inhibitor combination therapy: can systemic therapy be withdrawn in patients with no evidence of disease? [J]. *Eur Urol Open Sci*, 2023, 55(4):15-22.
- [46] Deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: The NORDIC-SUN-Trial (NORDIC-SUN) [EB/OL]. (2024-12-05). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03977571>.
- [47] Comparing the outcome of immunotherapy-based drug combination therapy with or without surgery to remove the kidney in metastatic kidney cancer, the PROBE Trial (PROBE) [EB/OL]. (2024-12-05). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510597>.
- [48] CYTO reductive surgery in kidney cancer plus immunotherapy and targeted kinase inhibition (Cyto-KIK) [EB/OL]. (2024-12-05). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04322955>.
- [49] McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase ii study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(9):1029-1039.
- [50] Albiges L, Gurney H, Atduev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(8):881-891.
- [51] 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. *Ann Oncol*, 2024, 35:S1263.
- [52] Chen J, Cai D, Gong K, et al. Collecting duct carcinoma of the kidney: analysis of 74 cases from multiple centers[J]. *Urology*, 2022, 164(6):163-168.
- [53] Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2):e003844.
- [54] Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21):2333-2341.
- [55] Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):9.
- [56] National comprehensive cancer network. management of immunotherapy-related toxicities (version 1.2025) [EB/OL]. (2024-12-25). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).
- [57] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12):1217-1238.
- [58] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023[M].北京:人民卫生出版社, 2023..
- [59] Grünwald V, Voss MH, Rini BI, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6):898-904.

**编写组组长：**

张旭 中国人民解放军总医院

**编写组副组长(按姓氏汉语拼音字母排序)：**

何志嵩 北京大学第一医院

黄健 中山大学孙逸仙纪念医院

马鑫 中国人民解放军总医院

魏强 四川大学华西医院

谢立平 浙江大学医学院附属第一医院

邢念增 中国医学科学院肿瘤医院

薛蔚 上海交通大学附属仁济医院

姚欣 天津市肿瘤医院

叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院

周芳坚 中山大学附属肿瘤医院

**编委(按姓氏汉语拼音字母排序)：**

陈鹏 新疆医科大学附属肿瘤医院

傅斌 南昌大学第一附属医院

苟欣 重庆医科大学附属第一医院

何卫阳 重庆医科大学附属第一医院

胡滨 辽宁省肿瘤医院

胡志全 华中科技大学附属同济医院

李恭会 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

李杰 江苏省人民医院

廖洪 四川省肿瘤医院

盛锡楠 北京大学肿瘤医院

史本康 齐鲁医院

王剑松 昆明医科大学第二附属医院

王林辉 上海长海医院

王增军 江苏省人民医院

徐万海 哈尔滨医科大学肿瘤医院

叶雄俊 中国医学科学院肿瘤医院

袁建林 空军军医大学西京医院

张爱莉 河北医科大学第四医院

张大宏 浙江省人民医院

张雪培 郑州大学第一附属医院

朱绍兴 福建医科大学附属协和医院

邹青 江苏省肿瘤医院

祖雄兵 中南大学湘雅医院

**执笔专家：**

顾良友 中国人民解放军总医院

**秘书：**

顾良友 中国人民解放军总医院

黄庆波 中国人民解放军总医院