

肾癌治疗的研究进展

李鹏程

内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘要

肾细胞癌是泌尿系统中常见的肿瘤类型之一, 且患病人数逐年增加, 严重危害着人类的健康。随着世界医疗水平的不断发展和提高, 肾细胞癌的治疗方法不断得到改善。本文就近年来关于肾癌治疗的最新进展进行相关综述和探讨。

关键词

肾癌, 治疗

Research Progress in the Treatment of Kidney Cancer

Pengcheng Li

The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

Renal cell carcinoma is one of the common types of tumors in the urinary system, and the number of patients is increasing year by year, seriously endangering human health. With the continuous development and improvement of the world's medical level, the treatment of renal cell carcinoma has been continuously improved. This article reviews and discusses the latest advances in the treatment of kidney cancer in recent years.

Keywords

Kidney Cancer, Treatment



1. 背景

肾癌(Kidney Cancer, KC), 又被称为肾细胞癌, 是泌尿系统中最常见的一种恶性肿瘤。肾癌起源于肾小管上皮细胞, 占成人肾脏原发肿瘤的 90%以上, 在过去 20 年里, 肾癌的发病率以每年 2%的速度增长[1] [2]。2020 年期间, 全世界报道了约 40 万肾癌新病例, 其中死亡病例高达 18 万人[3]。在中国, 肾癌为泌尿系统第二大肿瘤, 每年约有 6.68 万新发病例[4]。肾癌悄然发病, 早期几乎不显现任何症状, 临床上有超过 90%的肾癌患者是在体检或其他疾病检查时偶然发现的[5]。作为一种侵袭能力强的恶性肿瘤, 转移和复发是肾癌的主要特点, 也是肾癌临床诊治亟待解决的重大难题[6]。据统计, 约有 30%的肾癌患者在疾病确诊时已发生癌症转移, 其中 25%的患者行根治性肾切除术后会发生局部复发或远处转移, 肾癌复发或转移患者的预后较差, 生存率仅为 12% [7]。肾癌早期尚可通过手术治疗, 但晚期患者因发生远处转移, 其治疗成为了临床上面临的一大难题。近年来, 已有一些新的肾癌治疗方法和药物获批, 其中包括酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂和 mTOR 信号抑制剂等[8]。

2. 手术治疗

手术切除是治疗肾癌最有效的手段, 包括根治性肾切除和肾部分切除。肾癌本质上是一个实体瘤, 治疗 T1/T2 期(肿瘤局限于肾脏)的金标准是手术切除[9]。肾癌手术需要切除被侵犯的肾脏和数量不一的肾单位。因此, 即使对侧肾脏正常, 仍需要尽量多的保护正常肾脏组织, 以避免患者发展为慢性肾病和终末期肾病[10] [11]。视肿瘤大小、复杂性和患者特点而定, 肾部分切除术适用于孤立肾或双侧/多发肿瘤的病例; 对于肿瘤直径小于 4 cm 的肿块, 肾部分切除术保留了正常肾脏组织, 因此延迟或阻止了慢性肾病和终末期肾病的发病[12]。鉴于肾癌不同的组织亚型、疾病分期以及预后, 手术前仍需进行肿瘤评估, 明确肿瘤分期和病理亚型以制定有效可行的手术方案, 提高患者的预后[13]。肾部分切除术被认为是一种比根治性肾切除更复杂、技术难度更大的手术, 由于术中需夹闭肾动脉引起的缺血, 以及切除肿瘤床的出血和延迟出血, 造成肾损伤的风险也随之增加。虽然根治性肾切除是治疗早期肾癌的金标准, 针对单侧或双侧多发肿瘤的肾癌患者, 进行根治性肾切除可能导致肾功能不全, 甚至引发尿毒症。因此, 在这些患者中, 部分肾切除手术对保留肾功能效果更好。随着肾癌发病率逐年升高, 很多患者会同时伴有如肾结石、肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病等合并症, 这些患者如行根治性肾切除术, 也会发展成肾功能不全甚至尿毒症[14]。因此, 肾癌手术治疗并不能从根本上解决肾癌患者的不良预后[15]。

3. 新型贝尔苏替芬联合靶向治疗

3.1. Belzutifan 联合 Cabozantinib

Cabozantinib 是一种口服多靶点 TKI, 具有抗 VEGFR、c-MET、AXL 和 RET 活性, 目前已被批准用于治疗转移性 RCC, 可单独使用或与 Nivolumab 联合使用[16] [17]。HIF-2 α 可显著提高 VEGF 表达并调节血管生成[18] [19]。c-MET (MET)受体酪氨酸激酶被肝细胞生长因子(HGF)结合激活, 导致下游细胞信号通路参与细胞生长和迁移[20]。如前所述, VHL 突变也会导致 RCC 中 HGF/MET 水平升高。因此, 同时靶向 HIF-2 α 、VEGFR 和 c-MET 可能是一种有效的方法。

3.2. Belzutifan 与 Lenvatinib 联合用药

Lenvatinib 是一种靶向 VEGFR1-3、c-Kit、FGFR1-4、PDGR- α 和 RET 的多 tki 药物, 目前已被批准与派姆单抗联合用于 mRCC 患者的一线治疗, 并与依维莫司联合用于先前接受过 vegf 靶向治疗的患者[21]-[23]。此前, 在 1/2 期 KEYMAKER-U03B 研究(NCT04626518)的 B5 组中, 曾研究过贝祖替芬与 lenvatinib 联合用药。初步数据显示, 先前接受免疫治疗和 VEGF-TKIs bb0 治疗的 mRCC 患者的 ORR 为 50% (95% CI 29~71)。在近 6 个月的中位随访中, 中位 PFS 为 11.2 个月(95% CI 4-NR), 6 个月 PFS 率为 55%。最常见的 ae 是贫血、疲劳和高血压, 发生率为 43% [24]。LITESPARK-011 试验(NCT04586231)是一项正在进行的随机 3 期研究, 在先前接受免疫治疗[25]的 mRCC 患者中, 使用 Belzutifan 联合 Lenvatinib 与 Cabozantinib 单药治疗。该研究的共同主要终点是盲法独立中心评价的 PFS 和总生存期(OS)。

4. 生物免疫治疗

生物免疫治疗的工作原理是通过激活或引导机体内固有的生物应答调节系统, 包括活性细胞和诱导细胞毒因子等, 从而激发免疫杀伤性的生物反应, 实现对肿瘤细胞的杀伤效应。研究指出, 肿瘤免疫治疗的关键组成部分之一是树状细胞和杀伤细胞的活化[26]。树状细胞通过识别细胞表面的病原体, 直接或间接激活人体的获得性免疫系统, 从而直接或间接影响 B 淋巴细胞的增殖活性, 并激活人体的体液免疫应答。这些作用对调节免疫系统以增强肿瘤抗原特异性免疫应答起着重要作用[27]。细胞因子的诱导作用, 通过自身细胞毒性或与分泌的细胞因子共同对瘤细胞进行免疫杀伤, 二者之间也可互相协同作用, 引发免疫应答, 构成了免疫效应的核心组成部分[28]。细胞因子能够诱导作用, 它们可以通过自身细胞毒性或与分泌的细胞因子共同协作来实现对肿瘤细胞的免疫杀伤。这两者之间还可能发生互相协同作用, 从而激发免疫反应, 形成了免疫效应的核心组成部分[29]。研究发现[30], 细胞因子诱导的杀伤细胞可以明显改善肾细胞癌患者的临床预后, 增加这种免疫治疗的次数有助于提高患者的治疗效果。针对 RCC 的现有免疫治疗策略包括: 全身给予细胞因子; 基于肿瘤细胞或树突状细胞的治疗性疫苗; 单克隆抗体; 和过继免疫疗法(T 细胞移植或同种异体造血细胞移植)。然而, 免疫治疗对晚期 RCC 的总体疗效仍然适中。随着分子靶向生物疗法的出现, 这些疗法被证明在治疗转移性 RCC 方面非常有效, 对许多肿瘤学家来说, 免疫疗法似乎正在进入 RCC 治疗策略的边缘。然而, 在过去的 2 年中, 用于治疗 RCC 的免疫治疗方法取得了重大进展。免疫疗法仍然是唯一被认为可能治愈 RCC 患者的全身治疗策略。主动和被动特异性免疫治疗方法的发展, 以及“关闭”特定免疫抑制机制的可能性(例如, 消除调节性 T 细胞、阻断细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 信号传导), 为未来 RCC 新免疫疗法的试验铺平了道路。然而, 新研究将不得不招募最佳选择的患者(肾切除术, 非大规模转移和良好的表现状态), 并将使用专门针对免疫疗法临床试验优化的肿瘤反应标准。

5. 放化疗

放疗是治疗多种癌症的一种方法, 主要是通过对肿瘤细胞内的 DNA 损伤产生作用, 抑制肿瘤细胞生长。肾癌临床治疗中, 由于放疗的效果不及手术切除、化疗、免疫治疗等明显, 所以一直不被重视。随着三维立体放射疗法的发现以及一些药物联合放疗的应用, 放疗在肾癌的治疗中重新得到重视。Yamamoto 等[31]研究发现, 放疗联合舒尼替尼治疗肾癌中, 在采用含舒尼替尼的培养基处理细胞 30 min 后, ROS 水平提高, 且放疗的敏感性增强。放射治疗是一种重要而有效的疗方式, 广泛应用于许多常见的恶性肿瘤的治疗。然而, 目前放疗在肾癌患者中的使用受到限制, 早期临床前研究报告表明, 分离的肾癌细胞是所有细胞类型中对常规体外放射治疗最具耐受性的细胞之一。在几十年前, 放疗也被证明在缓解晚期肾癌患者症状方面非常有效, 尤其是高剂量的辐射的使用, 随着超高剂量立体定向消融放疗

(SABR)技术的出现,与手术治疗相比,局部抗肿瘤疗效更佳[32]。传统放疗在肾癌患者中的应用研究已达50年之久,在RCC中使用传统的分级放疗固有放射抗(定义为每级 $<2\text{ Gy}$ 的分数剂量),由于临床前证据表明存在高水平的性,加之在临床研究中缺乏任何可证明的放疗益处,因此放疗在肾癌中的应用受到阻碍[33]。在一项关于根治性肾切除术患者术前放疗使用情况的随机研究中发现,与单纯根治性肾切除术相比,术前放疗对肾内或肾外静脉和/或淋巴管浸润组患者的总生存期有所改善,进一步分析这些患者的预后发现,放疗组患者的完全切除率明显更好,这降低了转移的风险,延迟了转移的发生,并改善了患者的短期预后[34]。对于晚期或复发性癌症患者,化疗是临床上的主流疗法,但化疗在肾癌患者中效果不理想[35][36]。由于肾癌患者个体差异较大,化疗方案需要根据患者的具体情况进行个体化制定。例如,根据患者的年龄、身体状况、肿瘤分期等因素选择合适的关于化疗药物的使用和用量。肾癌细胞对长春碱、阿霉素等化疗药物产生多药耐药性是导致化疗失败的主要原因。MDR增强了肾癌细胞对化疗药物诱导的细胞毒性的抵抗能力,并受到基因、蛋白和信号通路的精确调控[37]。因此,提高化疗药物反应的敏感性在肾癌治疗和提高患者生存中起着至关重要的作用[38]。

6. 总结与展望

综合而言,目前仅靠临床治疗手段对肾细胞癌尤其是晚期患者进行治疗效果并不尽如人意,尤其考虑到肾癌存在着复杂的异质性,即肿瘤内部可能存在多个亚型,这对临床治疗提出了巨大挑战。对近10年的肾癌治疗发展历程进行追踪,国内外专家提出了靶向治疗的方法和思路,这被认为是目前相对有效的治疗手段。通过近年来对靶向治疗的资料回顾不难发现,大多数靶向药物在早期治疗时表现出较高的敏感性,但随着肾癌治疗的不断发展,靶向药物出现了一定的耐药性,最终影响了治疗效果。此外,肾细胞癌的发生和发展机制非常复杂,靶向药物治疗后常容易产生耐药性和一系列副作用,这严重影响了患者的预后。总的来说,改善肾癌患者的前景是丰富和充满希望的。需要继续强调良好的临床试验设计,以加速降低发病率和提高肾细胞癌生存率的管理策略的发展。

参考文献

- [1] Rini, B.I., Campbell, S.C. and Escudier, B. (2009) Renal Cell Carcinoma. *The Lancet*, **373**, 1119-1132. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60229-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60229-4)
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [3] Jani, C., Abdallah, N., Mouchati, C., Jani, R., Sharma, R., Bhatt, P., et al. (2022) Trends of Kidney Cancer Burden from 1990 to 2019 in European Union 15+ Countries and World Health Organization Regions. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 22368. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25485-8>
- [4] Xu, W., Liu, W., Xu, Y., Tian, X., Anwaier, A., Su, J., et al. (2021) Hexokinase 3 Dysfunction Promotes Tumorigenesis and Immune Escape by Upregulating Monocyte/Macrophage Infiltration into the Clear Cell Renal Cell Carcinoma Microenvironment. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2205-2222. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58295>
- [5] Kimelberg, H.K. (1975) Alterations in Phospholipid-Dependent (Na^+/K^+)-ATPase Activity Due to Lipid Fluidity. Effects of Cholesterol and Mg^{2+} . *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **413**, 143-156. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(75\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0005-2736(75)90065-6)
- [6] Tjahjono, R., Phung, D., Gurney, H., Gupta, R., Riffat, F. and Palme, C.E. (2020) Thyroid Gland Metastasis from Renal Cell Carcinoma: A Case Series and Literature Review. *ANZ Journal of Surgery*, **91**, 708-715. <https://doi.org/10.1111/ans.16482>
- [7] Atkins, M.B. and Tannir, N.M. (2018) Current and Emerging Therapies for First-Line Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, **70**, 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.009>
- [8] Ravi, P., Bakouny, Z., Schmidt, A. and Choueiri, T.K. (2020) Novel Therapeutic Approaches and the Evolution of Drug Development in Advanced Kidney Cancer. *The Cancer Journal*, **26**, 464-470. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000477>
- [9] Robson, C.J., Churchill, B.M. and Anderson, W. (1969) The Results of Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcino-

- ma. *Journal of Urology*, **101**, 297-301. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62331-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62331-0)
- [10] Ljungberg, B., Cowan, N.C., Hanbury, D.C., Hora, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., *et al.* (2010) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *European Urology*, **58**, 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.032>
 - [11] Campbell, S.C., Novick, A.C., Beldegrun, A., Blute, M.L., Chow, G.K., Derweesh, I.H., *et al.* (2009) Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *Journal of Urology*, **182**, 1271-1279. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.004>
 - [12] Ghandour, R.A., Danzig, M.R. and McKiernan, J.M. (2015) Renal Cell Carcinoma: Risks and Benefits of Nephron-Sparing Surgery for T1 Tumors. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **22**, 258-265. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.03.006>
 - [13] 李云天, 董洋, 陈雨昂, 等. 减瘤手术对肾癌骨转移患者预后影响: 基于 SEER 数据库分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(5): 374-381. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1420.2024.05.002>
 - [14] 陈益楠, 杨瑞. 肾癌根治术后切口感染的易感因素调查与预防措施分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2024, 38(2): 160-164. <https://doi.org/10.16751/j.cnki.2095-4646.2024.02.0160>
 - [15] Van Poppel, H., Da Pozzo, L., Albrecht, W., Matveev, V., Bono, A., Borkowski, A., *et al.* (2007) A Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, **51**, 1606-1615. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.013>
 - [16] Choueiri, T.K., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B., Michaelson, M.D., Hahn, O., *et al.* (2018) 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. *European Journal of Cancer*, **94**, 115-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012>
 - [17] Motzer, R.J., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M.T., Shah, A.Y., *et al.* (2022) Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib in First-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma (Checkmate 9ER): Long-Term Follow-Up Results from an Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 888-898. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00290-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00290-x)
 - [18] Kim, W.Y. and Kaelin, W.G. (2004) Role of VHL Gene Mutation in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 4991-5004. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.05.061>
 - [19] Choueiri, T.K. and Kaelin, W.G. (2020) Targeting the HIF2-VEGF Axis in Renal Cell Carcinoma. *Nature Medicine*, **26**, 1519-1530. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z>
 - [20] Organ, S.L. and Tsao, M. (2011) An Overview of the C-Met Signaling Pathway. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **3**, S7-S19. <https://doi.org/10.1177/1758834011422556>
 - [21] Capozzi, M., De Divitiis, C., Ottaiano, A., von Arx, C., Scala, S., Tatangelo, F., *et al.* (2019) Lenvatinib, a Molecule with Versatile Application: From Preclinical Evidence to Future Development in Anti-Cancer Treatment. *Cancer Management and Research*, **11**, 3847-3860. <https://doi.org/10.2147/cmar.s188316>
 - [22] Choueiri, T.K., Eto, M., Motzer, R., De Giorgi, U., Buchler, T., Basappa, N.S., *et al.* (2023) Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib as First-Line Treatment of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR): Extended Follow-Up from the Phase 3, Randomised, Open-Label Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 228-238. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00049-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00049-9)
 - [23] Motzer, R.J., Hutson, T.E., Glen, H., Michaelson, M.D., Molina, A., Eisen, T., *et al.* (2015) Lenvatinib, Everolimus, and the Combination in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomised, Phase 2, Open-Label, Multi-centre Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1473-1482. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00290-9)
 - [24] Albiges, L., Beckermann, K., Miller, W.H., Goh, J.C., Gajate, P., Harris, C.A., *et al.* (2023) Belzutifan plus Lenvatinib for Patients (pts) with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) after Progression on a PD-1/L1 and VEGF Inhibitor: Preliminary Results of Arm B5 of the Phase 1/2 KEYMAKER-U03B Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4553-4553. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4553
 - [25] Motzer, R.J., Schmidinger, M., Eto, M., Suarez, C., Figlin, R., Liu, Y., *et al.* (2023) LITESPARK-011: Belzutifan plus Lenvatinib vs Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma after Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Future Oncology*, **19**, 113-121. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0802>
 - [26] Bao, R., Qu, H., Li, B., Cheng, K., Miao, Y. and Wang, J. (2024) Knowledge Mapping of Immunotherapy for Breast Cancer: A Bibliometric Analysis from 2013 to 2022: A Correspondence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **20**, Article ID: 2352278. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2352278>
 - [27] 唐晓义, 刘婷, 张斌, 等. 树突状细胞免疫治疗转移性肾细胞癌临床转化的现状[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(5): 609-617.
 - [28] 何立香. DC-CIK 联合化疗治疗晚期 NSCLC 的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.

- [29] 惠丽娜, 范开席, 徐忠法. 肾细胞癌的治疗方法及应用现状[J]. 山东医药, 2015, 55(14): 102-103.
- [30] 张澎, 张静, 刘亮, 等. CIK 治疗转移性肾癌的临床疗效评价及预后影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(10): 732-735.
- [31] Yamamoto, S., Nakayama, T., Seki, H., Kawada, C., Fukuhara, H., Karashima, T., *et al.* (2021) Sunitinib with Photodynamic Therapy Induces Apoptosis of Renal Cell Carcinoma Cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **35**, Article ID: 102427. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102427>
- [32] Siva, S., Kothari, G., Muacevic, A., Louie, A.V., Slotman, B.J., Teh, B.S., *et al.* (2017) Radiotherapy for Renal Cell Carcinoma: Renaissance of an Overlooked Approach. *Nature Reviews Urology*, **14**, 549-563. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.87>
- [33] Tunio, M.A., Hashmi, A. and Rafi, M. (2010) Need for a New Trial to Evaluate Postoperative Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Oncology*, **21**, 1839-1845. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq028>
- [34] Lim, S.H., Hwang, I.G., Ji, J.H., Oh, S.Y., Yi, J.H., Lim, D.H., *et al.* (2016) Intrinsic Resistance to Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **13**, 61-67. <https://doi.org/10.1111/ajco.12465>
- [35] Li, S., Yang, J., Wang, J., Gao, W., Ding, Y., Ding, Y., *et al.* (2018) Down-Regulation of miR-210-3p Encourages Chemotherapy Resistance of Renal Cell Carcinoma via Modulating ABCC1. *Cell & Bioscience*, **8**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0209-3>
- [36] van der Mijn, J.C., Mier, J.W., Broxterman, H.J. and Verheul, H.M. (2014) Predictive Biomarkers in Renal Cell Cancer: Insights in Drug Resistance Mechanisms. *Drug Resistance Updates*, **17**, 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2014.10.003>
- [37] Long, Q., Du, Y., Liu, X., Li, X. and He, D. (2015) miR-124 Represses FZD5 to Attenuate P-Glycoprotein-Mediated Chemo-Resistance in Renal Cell Carcinoma. *Tumor Biology*, **36**, 7017-7026. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3369-3>
- [38] Wang, Z., An, H., Hou, D., Wang, M., Zeng, X., Zheng, R., *et al.* (2019) Addressable Peptide Self-Assembly on the Cancer Cell Membrane for Sensitizing Chemotherapy of Renal Cell Carcinoma. *Advanced Materials*, **31**, e1807175. <https://doi.org/10.1002/adma.201807175>