

# 肾癌与肿瘤微环境相互作用及其潜在治疗策略的研究进展

桂佳强, 王越, 龚建新, 谢天朋\*

赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月24日

## 摘要

肾透明细胞癌(ccRCC)是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 约占成人恶性肿瘤的2%~3%, 同时也是泌尿系统中致死率最高的癌种。ccRCC作为肾癌中最常见的一种亚型, 具有发病隐匿、早期症状不典型的特点, 导致多数患者在确诊时已发展至晚期, 对于晚期患者而言, 其死亡的主要原因通常涉及肾癌的广泛远处转移、严重并发症及多器官功能衰竭。ccRCC的演进与肿瘤微环境(TME)密切相关, 二者之间的复杂相互作用对其增殖、侵袭和转移有着重大影响, 如免疫肿瘤相关巨噬细胞, 在机体中既能发挥抗肿瘤免疫, 还能被诱导为促肿瘤状态, 影响肾癌细胞的发生发展; 缺氧等微环境变化还能影响癌细胞的代谢重编程, 激活各项信号通路, 影响免疫细胞的功能等。随着时代发展, 免疫治疗及靶向治疗的大大改善了晚期肾透明细胞癌患者的预后, 但几乎所有患者最终都会产生耐药。近年来, 基于肿瘤微环境的免疫治疗, 如免疫检查点抑制剂, 靶向微环境中的细胞因子或血管生成因子展示出了广阔的应用前景。因此, 深入研究肾透明细胞癌和肿瘤微环境的相互关系, 有助于开发更有效的肾透明细胞癌治疗手段。本综述系统阐述了ccRCC中TME的组成(包括免疫细胞、基质细胞和细胞外基质)及其相互作用, 并深入探讨了基于TME的治疗策略与潜在的免疫靶点。

## 关键词

肾透明细胞癌, 肿瘤微环境, 免疫治疗, 靶向治疗

# Research Progress on the Interaction between Renal Cancer and the Tumor Microenvironment and Its Potential Therapeutic Strategies

Jiaqiang Gui, Yue Wang, Jianxin Gong, Tianpeng Xie\*

\*通讯作者。

文章引用: 桂佳强, 王越, 龚建新, 谢天朋. 肾癌与肿瘤微环境相互作用及其潜在治疗策略的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2893-2917. DOI: 10.12677/acm.2026.162701

## Abstract

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is one of the most common malignant tumors of the urinary system, accounting for approximately 2% to 3% of adult malignancies, and it is also the most lethal cancer within the urinary system. As the most prevalent subtype of renal carcinoma, ccRCC is characterized by insidious onset and atypical early symptoms, leading to most patients being diagnosed at an advanced stage. For advanced-stage patients, the primary causes of death typically involve extensive distant metastasis, severe complications, and multi-organ failure. The progression of ccRCC is closely intertwined with the tumor microenvironment (TME). The complex interactions between these two entities profoundly influence tumor proliferation, invasion, and metastasis. For instance, tumor-associated macrophages (TAMs) within the body can exert anti-tumor immunity but may also be induced into a pro-tumor state, thereby impacting the development and progression of renal cancer cells. Microenvironmental alterations such as hypoxia can also influence cancer cell metabolic reprogramming, activate signaling pathways, and affect immune cell function. With advances in immunotherapy and targeted therapies, the prognosis for patients with advanced clear cell renal cell carcinoma has significantly improved. However, nearly all patients eventually develop resistance. In recent years, immunotherapies targeting the tumor microenvironment, such as immune checkpoint inhibitors and those targeting cytokines or angiogenesis factors within the microenvironment, have demonstrated broad application potential. Therefore, in-depth investigation of the interplay between renal clear cell carcinoma and its tumor microenvironment may facilitate the development of more effective therapeutic approaches. This review systematically outlines the composition of the TME in ccRCC (including immune cells, stromal cells, and extracellular matrix) and their interactions, while thoroughly exploring TME-based therapeutic strategies and potential immune targets.

## Keywords

Renal Clear Cell Carcinoma, Tumor Microenvironment, Immunotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肾癌是泌尿系统中常见的恶性肿瘤之一，其中 ccRCC 是其最常见的病理亚型，占比约为肾癌总数的 70%~80%，根据全球癌症统计数据，肾透明细胞癌的发病率在过去几十年间逐年上升，在男性中的发病率高于女性[1]。肾透明细胞癌发病原因尚不明确，早期肾透明细胞癌症状较隐匿，大约 30% 的患者在初次就诊时已经出现了转移，且预后差，由于肾透明细胞癌该肿瘤对放疗、化疗、内分泌治疗等多种治疗手段均不敏感，故靶向治疗一直是晚期肾透明细胞癌的一线治疗，但几乎所有患者最终都会发生耐药[2] [3]。

肿瘤微环境是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、血管系统及细胞外基质(ECM)等共同构成的复杂生态系统，为肿瘤的生存和演进提供了必要条件。肿瘤细胞与周围细胞通过复杂的信号通路及细胞因子间相互作用，共同营造出一个动态且不断变化的微环境[4]。近年来，在肿瘤研究领域，深入探究肿瘤与微环境

之间的相互作用是开发新型治疗策略的关键所在。本文旨在全面且深入地阐述肾透明细胞癌与肿瘤微环境之间的相互关系,这一研究对于深入探究肾透明细胞癌的发病机制具有重要意义,并且能够为寻找新的生物标志物以及治疗靶点提供坚实的理论依据,进而有望改善肾透明细胞癌治疗的效果,减少治疗抵抗的发生,改善患者的预后。

## 2. 肾透明细胞癌的分子生物学基础

肾透明细胞癌分子生物学基础涉及多个基因的突变和信号通路的异常,基因及相关通路将共同促进肾透明细胞癌的发生发展。其相关分子机制的研究,为肾透明细胞癌的诊断、治疗和预后提供了重要的理论基础。

**1) 基因突变:** 据数据表明,大约 93%的散发 ccRCC 发生了 3p 染色体易位,61%病例存在涉及 3P 染色体易位事件,导致 VHL (von Hippel-Lindau)、PBRM1、SETD2 和 BAP1 的高频突变,以及代谢重编程等改变,这些发现揭示了 ccRCC 的基因组不稳定性,表明了肾透明细胞癌的发生发展与基因组改变之间的重要联系[5]。其中,VHL 基因突变是肾透明细胞癌中最为常见的遗传学改变之一,正常情况下,VHL 基因编码的蛋白可以通过泛素化途径降解 HIF,当 VHL 基因突变时,HIF 不能被正常降解,导致其在细胞内积累[6]。HIF,尤其是 HIF-2 $\alpha$  在 VHL 基因突变或者缺氧条件的条件下会激活一系列下游基因的表达,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等,这些基因的表达促进了肿瘤血管生成、糖代谢重编程及肿瘤侵袭,是肾透明细胞癌高血管化和转移的关键因素[7] [8]。Miao [9]等在一项试验中,对 35 例初治转移性 ccRCC 患者的肿瘤组织样本进行外显子组测序和转录组测序,揭示了 PBRM1、VHL 等基因的突变状态,这些基因的功能缺失突变的患者可能对免疫检查点抑制剂(ICI)疗法表现出不同的敏感性,经过后续的研究也对此进行了验证。Messai [10]等报道了 VHL 突变与 ccRCC 中的免疫检查点配体程序性死亡配体 1 (PD-L1)表达水平呈正相关,并可能影响患者对免疫疗法的反应。

PI3K/Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin)通路在肾透明细胞癌中也起着重要作用。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,其活性受多种因素的调控,即可以整合细胞内的营养信号、生长因子信号和能量信号,起信号中枢的作用,也能调节细胞的生长、增殖、代谢和存活。在肾透明细胞癌中,mTOR 通路的异常激活可独立于 VHL 突变,通过激活多种下游效应分子的改变来影响肿瘤细胞的生物学行为,它能够改变细胞周期相关蛋白的表达,并可能影响细胞的代谢途径,为肿瘤细胞的快速生长和存活提供充足的能量和物质基础[11] [12]。除了上述两条关键的基因通路外,在乳头状肾细胞癌中,琥珀酸脱氢酶或富马酸水合酶基因突变可导致三羧酸循环代谢异常,引发 HIF- $\alpha$  依赖的 VEGF 过表达[13]。遗传性乳头状肾细胞癌中,MET 基因的活化突变通过激活下游信号通路,如 PI3K/AKT 和 RAS/MAPK 通路,从而促进肿瘤细胞的增殖与侵袭[14]。

**2) 代谢重编程:** 肾透明细胞癌细胞展现出了独特的代谢特性,涵盖了有氧糖酵解、脂肪酸代谢以及对色氨酸、谷氨酰胺和精氨酸的利用等,这些特性使得癌细胞能在营养匮乏和缺氧的环境中存活,并逃避肿瘤免疫的攻击。在这些代谢途径中,糖酵解和谷氨酰胺代谢尤为关键。与正常细胞不同,肾透明细胞癌细胞更倾向于通过糖酵解来获取能量,即便在充足的氧气条件下,它们也会表现出增强的糖酵解现象,这一现象被称为“有氧糖酵解”或“Warburg 效应” [15]。Warburg 效应不仅为肿瘤在血供和氧气不足的情况下提供了快速的能量来源,还能产生大量乳酸,降低肿瘤微环境的 pH 值,抑制免疫细胞的功能,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移[16]。在肾细胞癌细胞的糖酵解过程中,观察到的代谢变化主要受到 VHL 基因的调控,在 VHL 缺陷型肾细胞癌中,HIF-1 $\alpha$  在常氧条件下的稳定积累,并激活葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT-1)基因的表达,从而触发细胞代谢重编程和肿瘤发生的早期事件[8]。

谷氨酰胺作为肿瘤细胞的关键营养素,近期研究揭示了其在肿瘤发生、发展及增殖过程中的核心作

用[17]。肾透明细胞癌细胞能够利用谷氨酰胺的分解产物谷氨酸, 不仅将其作为重要的碳源重新输入 TCA 循环, 还能通过还原羧化途径为脂质合成提供主要的代谢中间体, 即乙酰辅酶 A [18] [19]。Wang [20] 等人的研究指出, 在缺氧条件下, 谷氨酰胺提供的氮通过转氨作用生成天冬酰胺或天冬氨酸, 这些物质支持蛋白质和核苷酸的合成。此外, 天冬氨酸与氨甲酰磷酸结合生成乳清酸核苷酸, 进而转化为尿嘧啶和胞嘧啶, 从而促进肿瘤细胞的增殖。因此, 结合肿瘤及其微环境的特性, 针对天冬氨酸合成、转运或利用的关键节点, 如 GOT1、SLC1A3 等, 均有可能成为新的靶点治疗策略。

**3) 表观遗传学调控:** 肾透明细胞癌的表观遗传学调控涉及多种机制, 这些机制共同作用于基因表达, 通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控以及染色质重塑等修饰方式, 肿瘤细胞增强了对微环境压力的适应性, 最终导致了免疫逃逸和转移耐药等恶性表型。在这些调控方式中, DNA 甲基化和组蛋白修饰是两种较为常见的表观遗传学调控手段。

哺乳动物细胞中, DNA 甲基化是通过 DNA 甲基转移酶的作用, 在 CpG 二核苷酸的胞嘧啶残基碳位上添加一个甲基, 从而形成 5-甲基胞嘧啶的过程。在正常细胞中, 启动子区域的 CpG 位点通常是非甲基化或低甲基化状态, 然而, 肾透明细胞癌中, 这些启动子区域的 CpGs 往往呈现高甲基化状态, 这与抑癌基因的失活以及下游信号通路的沉默密切相关[21]-[23]。此外, 一些与细胞周期调控、DNA 修复和细胞凋亡相关的基因, 在肾透明细胞癌中也显示出异常的甲基化模式。Ricketts 等[23]的研究通过全基因组甲基化测序, 结合转录组和基因组数据, 揭示了启动子区域高甲基化与抑癌基因沉默之间的联系, 以及重复元件低甲基化对基因组稳定性的影响。研究发现, 在肾透明细胞癌中存在多个高甲基化和低甲基化区域, 这些区域与肿瘤的分级、分期和预后紧密相关。为了探索 DNA 甲基化作为肾细胞癌预后生物标志物的潜力, 有一项研究[24]分析了 142 例 ccRCC 患者和 34 例对照者的血清甲基化状态, 发现 PCDH17 的高甲基化与 ccRCC 患者的较高 TNM 分期、较高病理分级、淋巴结转移以及快速进展相关, PCDH17 甲基化患者的无进展生存期和总生存期均比未甲基化患者短, 研究者认为血清 PCDH17 甲基化可能是导致 ccRCC 患者无进展生存期和总生存期缩短的独立影响因素。同时, 相关文献报道 SHOX2 甲基化水平与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移及血管侵犯程度呈正相关, 诊断时已为晚期并伴有远处转移的肉瘤样 ccRCC 表现出更高的 SHOX2 甲基化水平, 且 SHOX2 高甲基化患者的死亡风险显著增加[25]。综上所述, DNA 甲基化显示出作为肾透明细胞癌预后生物标志物的潜在价值。

组蛋白构成了染色质的基础框架, 而组蛋白修饰涉及在特定酶的催化下, 对组蛋白特定氨基酸残基进行甲基化、乙酰化和磷酸化等化学修饰, 这些修饰能够重塑染色质的结构, 从而对基因表达产生影响[26]。特别是组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3), 作为一种抑制性标记, 在肾透明细胞癌中起着重要作用。多梳抑制复合物 2 (PRC2)在此过程中负责 H3K27me3 的沉积, 而核外泌体靶向(NEXT)复合物则促进核质中众多非编码 RNA 的降解。Yang Q 等[27]的研究揭示了 NEXT 复合物通过降解癌细胞内新合成的 G4/U 富集的 lncRNA 来调节 H3K27me3 水平。在肾透明细胞癌中, H3K27me3 表达水平的显著下降导致了基因异常激活, 进而促进了肿瘤的生长。

非编码 RNA (ncRNA)是一类不编码蛋白质的 RNA 分子, 涵盖了 miRNA、lncRNA 等多种类型, ncRNA 可通过与 mRNA 或其他 RNA 分子的相互作用, 调控基因的表达, miRNA 是一类长度大约为 22 个核苷酸的小 RNA 分子, 其与目标 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)结合, 导致 mRNA 的降解或抑制其翻译[28]。在肾透明细胞癌中, 多种 miRNA 的表达水平出现变化, miR-21、miR-101、miR-200 等与肿瘤的发生和发展密切相关。研究显示, miR-21 能够激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关靶标, 其高表达可能促进 ccRCC 的侵袭和转移, 有望成为预测 ccRCC 生存期的一个独立标志物[29]。数据表明, pre-miR-101 的两条链(pre-miR-101 3p 和 pre-miR-101 5p)的低表达与肾细胞癌的不良预后相关[30] [31]; miR-200 家族的低表达可能触发上皮-间质转化(EMT), 从而促进肿瘤的侵袭和转移[32]。lncRNA 是一类长度超过 200

个核苷酸的非编码 RNA 分子, 它们能在血液、血浆、血清等体液中稳定存在, 并通过与 DNA、RNA 和蛋白质的相互作用, 在转录后水平调控基因表达[33]。多项研究指出, MALAT1 的高表达与肾透明细胞癌的侵袭和转移相关, 而 HOTAIR 的高表达则促进肿瘤的生长和血管生成[34] [35]。表观遗传学的改变在肾透明细胞癌的发生、发展和转移中扮演了重要角色, 深入理解这些机制, 为开发新的生物标志物和治疗靶点提供了新的视角。

### 3. 肾透明细胞癌肿瘤微环境的组成与功能

肿瘤微环境指的是由肿瘤相关细胞、周围非肿瘤细胞以及 ECM 共同构成的复杂系统。Chevrier S 等人运用质谱流式细胞技术结合大量抗体面板, 对 73 名透明细胞肾细胞癌患者的样本以及 5 名健康对照者的样本进行了深入的免疫分析。结果发现, 在肾透明细胞癌肿瘤微环境中的免疫细胞具有高度多样性, T 细胞是其最主要的免疫细胞, 其占比超过 50%, 其次的是髓系细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和 B 细胞[36]。近年来, 随着高通量测序技术和生物信息学的迅猛发展, 越来越多的证据表明, 肿瘤微环境的异常与肾透明细胞癌的发生、发展和转移有着密切的联系。因此, 阐明这些 TME 成分的作用机制及其相互作用, 对于改善肾透明细胞癌 TME 的免疫抑制状态具有重要的意义。

#### 3.1. 细胞成分

**T 细胞:** T 细胞由多个亚群组成, 其中 CD8<sup>+</sup> T 细胞是关键抗肿瘤免疫细胞。在正常生理条件下, CD8<sup>+</sup> T 细胞能够识别并消灭肿瘤细胞, 然而, 在肾透明细胞癌的微环境中, T 细胞会经历功能耗竭, 表现为效应功能逐步丧失、增殖能力下降、代谢失衡以及持续高表达多种抑制性受体。这些变化削弱了其细胞毒性, 导致肿瘤细胞难以被有效清除[36]-[38]。综合多项研究[37] [39] [40]表明, 肾透明细胞癌中 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润程度与患者的预后密切相关, 其功能状态是决定肾透明细胞癌预后和免疫治疗效果的关键因素, 因此, 及时准确地识别 CD8<sup>+</sup> T 细胞的耗竭状态显得尤为重要。近期, 单细胞 RNA 测序和单细胞检测等多组学分析技术[41]-[43]能够精确地识别不同细胞类型及其在空间维度上的代谢异质性, 新兴技术在肾透明细胞癌的研究中已经显示出其价值。如张泽民团队[44]通过整合表观遗传信息, 提高了耗竭标志物的表达, 并筛选出 ETV7 作为 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭的新关键因子, 揭示了 ETV7 在驱动 CD8<sup>+</sup> T 细胞终末耗竭中的核心作用。

调节性 T 细胞(Tregs)是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的一个免疫抑制性亚群, 正常情况下有助于维持机体免疫环境的稳定, 然而, 在肾肿瘤微环境中, 高度浸润的 Tregs 却促进了肿瘤免疫逃逸和进展, 并与不良预后有关[45]。在恶性肿瘤中, Tregs 能够分泌转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、白细胞介素-10 (IL-10)和白细胞介素-35 (IL-35)等免疫抑制性细胞因子, 这些因子即可促进 Tregs 的募集和活化, 又能抑制 B 细胞、NK 细胞等免疫细胞的功能[46]。目前, 人们对 Treg 在肾透明细胞癌中的作用了解有限, Imianowski 等[47]进一步深入研究并总结了 Tregs 在肿瘤微环境中通过上调免疫检查点分子表达来强化其抑制功能, 强调了其机制在促进肿瘤进展中的重要性, 并指出靶向 Treg 细胞可能是下一代免疫治疗的潜在突破点。

**B 细胞:** B 细胞在肾透明细胞癌微环境中扮演着复杂的双重角色, 既有可能通过促进抗肿瘤免疫来抑制肿瘤的进展, 也有可能通过免疫抑制机制促进肿瘤的转移和免疫逃逸。研究表明[48], 樊嘉团队通过泛癌单细胞多组学研究揭示了 DUSP4 + 非典型记忆 B 细胞(ATM B 细胞)通过滤泡外应答途径分化为浆细胞, 分泌自身反应性抗体, 抑制 T 细胞功能, 导致肿瘤逃逸。这一发现已在肝癌、胆管癌及肾透明细胞癌等多种癌症中得到验证。此外, 调节性 B 细胞在肾透明细胞癌患者外周血及肿瘤组织中显著增加, 并分泌抑制性细胞因子, 抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性及促进 Tregs 扩增。关于靶向阻断 B 细胞, 最近的研究发现, 针对其异常免疫检查点 TIM-1 可以逆转其免疫抑制表型, 恢复其抗肿瘤免疫功能[49] [50]。

**髓系细胞:** 髓系细胞涵盖了多种细胞类型, 包括肿瘤相关巨噬细胞(Tumor Associated Macrophage,

TAMs)、髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cell, MDSC)、表达 Tie2 的单核细胞(Tie-2-Expressing Monocyte, TEM)以及中性粒细胞。

TAMs 是肾透明细胞癌微环境中含量最为丰富的髓系细胞亚群, 作为具有典型双面特性的免疫细胞, TAMs 在免疫调节中发挥关键作用, 其功能状态呈现高度可塑性, 在肿瘤微环境的不同信号刺激下可极化为具有抗肿瘤作用的 M1 型或促肿瘤作用的 M2 型。在 ccRCC 中, M2 型 TAMs 通常呈优势浸润, 其浸润程度与患者的不良预后及肿瘤复发密切相关[51] [52]。

M1 型 TAMs 作为具有促炎和抗肿瘤活性的亚群, 能够通过多重机制发挥显著的肿瘤抑制效应。具体而言, M1 型 TAMs 可分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-12、IL-6 等促炎细胞因子, 一方面直接激活 NK 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖与活化, 另一方面通过趋化作用招募中性粒细胞、树突状细胞等免疫细胞定向迁移至肿瘤微环境, 从而协同增强抗肿瘤免疫应答的强度与广度; 此外, M1 型 TAMs 可通过释放活性氧、一氧化氮等细胞毒性物质, 直接破坏肿瘤细胞的 DNA 结构与细胞膜完整性, 进而诱导肿瘤细胞凋亡; 同时, 其表面表达的死亡受体配体 FasL 可与肿瘤细胞表面的 Fas 受体结合, 激活下游凋亡信号传导级联反应; 作为专业抗原呈递细胞, M1 型 TAMs 能够有效摄取加工肿瘤相关抗原, 继而通过组织相容性复合体 I 类和 II 类分子将抗原呈递给 T 淋巴细胞, 从而启动特异性抗肿瘤免疫[53]。

与之相反, M2 型 TAMs 主要发挥促肿瘤进展的作用。M2 型 TAMs 通过分泌 TGF- $\beta$ 、IL-10 等免疫抑制性细胞因子, 直接抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞等效应免疫细胞的功能, 并促 Tregs 的扩增; 同时, 通过分泌 VEGF、MMPs 等因子, 刺激新生血管形成, 为肿瘤生长提供营养支持; 此外, M2 型 TAMs 还能通过调控代谢微环境, 通过脂质代谢重编程和糖酵解驱动, 营造有利于肿瘤生长的酸性缺氧环境, 并进一步抑制免疫细胞的抗肿瘤活性[54]。相应地, 肿瘤细胞亦通过分泌 C-C 趋化因子配体 2 (CCL2)、集落刺激因子-1 (CSF-1)等趋化因子, 持续招募单核细胞并诱导其向 M2 表型极化, 从而主动塑造一个有利于自身增殖与存活的免疫抑制微环境[55]。这种双向相互作用使得 TAMs 成为 ccRCC 免疫治疗的重要靶点, 当前针对 CSF-1 受体(CSF-1R)等分子的靶向治疗策略, 旨在逆转促瘤性 M2 型 TAMs 为具有抗肿瘤活性的 M1 型表型[56] [57]。

MDSC 是一类来自骨髓的未成熟细胞, 其拥有多种抑制免疫功能的方式, MDSC 高表达 PD-L1, 与 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的 PD-1 结合, 从而抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的肿瘤杀伤作用; 其次, MDSC 能产生精氨酸酶 1 (ARG1), 消耗 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化的必需氨基酸; 此外, 还能释放整合素金属蛋白酶 17 调控 CD8<sup>+</sup> T 细胞的迁移, 阻碍其向肿瘤部位聚集; 最后, MDSC 能产生 MMP、ARG1 和一氧化氮合酶, 促进肿瘤血管生成和肾透明细胞癌微环境的重塑, 从而推动肿瘤的进展[58] [59]。

**自然杀伤细胞(NK 细胞):** NK 细胞是机体天然免疫系统的关键组成部分, 在正常情况下, 它们能够无需预先致敏即可直接通过脱颗粒作用释放穿孔素和死亡受体来诱导肿瘤细胞凋亡; 此外, NK 细胞还能分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ , 激活并活化巨噬细胞, 增强其抗肿瘤活性, 同时促进 T 细胞向 Th1 型分化, 从而增强适应性免疫应答[60] [61]。已有研究显示, 在肾透明细胞癌中, NK 细胞的浸润程度与患者的预后呈正相关[62]。然而, 肾透明细胞癌细胞及相关抑制性细胞产生的膜配体、TGF- $\beta$  以及 IL-10、IL-6 等免疫抑制性因子, 能够与 NK 细胞表面的抑制性受体结合, 从而抑制 NK 细胞的活化和功能, 促进肿瘤进展[63]。因此, 进一步明确 NK 细胞在肾透明细胞癌中的作用, 并探索如何重新激活其杀伤作用, 增强抗肿瘤活性, 已成为最新的治疗研究热点之一。

#### **肿瘤相关成纤维细胞(CAFs):**

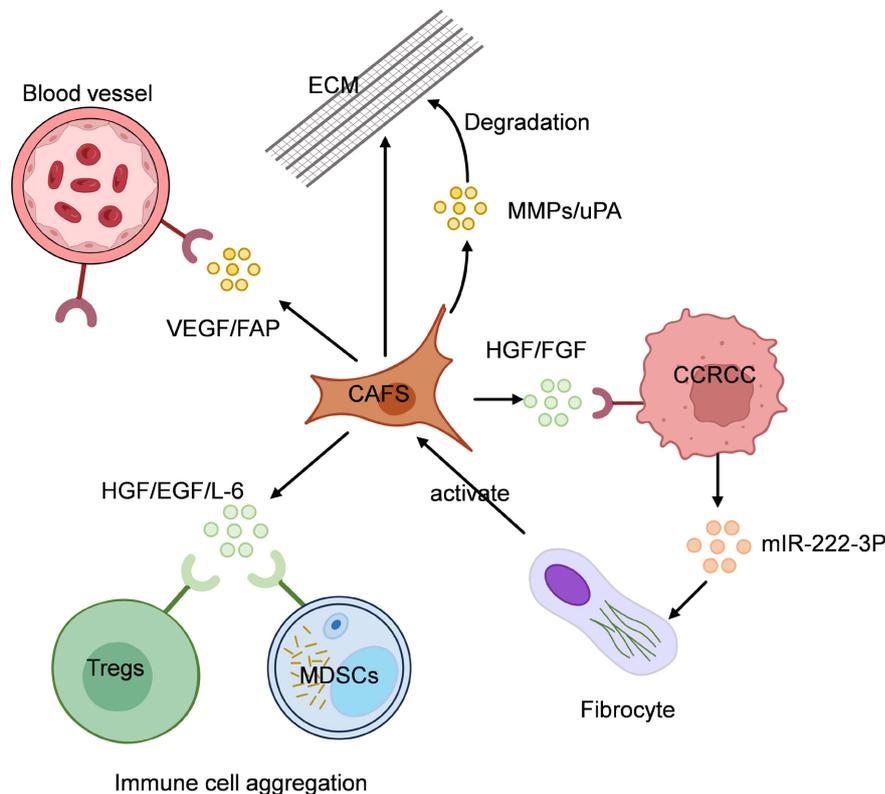
肿瘤相关成纤维细胞作为肿瘤间质中最丰富的细胞类型, 对肾透明细胞癌的生长、侵袭、血管生成和免疫逃避具有重要意义。其的来源较为广泛, 静息的成纤维细胞在肿瘤信号的刺激下转化为 CAFs 是其来源方式, 此外, 内皮细胞、间充质干细胞、周细胞和脂肪细胞等也可在某些特定的条件下转化

形成 CAFs。

多项研究表明, ccRCC 来源的外泌体 miR-222-3p 可通过下调 PANK3 表达, 诱导成纤维细胞激活为 CAFs, 并增强 Warburg 效应及乳酸分泌, 从而影响肿瘤细胞的代谢平衡[64] [65]。目前, 关于 RCC 中 CAF 的研究较少, 基于目前现有的研究, CAFs 可分泌多种因子, 大体分为四方面推动肿瘤进展。第一, CAFs 通过肝细胞生长因子(HGF)和成纤维细胞生长因子(FGF), 与癌细胞表面受体结合, 激活 Ras-Raf-MEK-ERK 和 PI3K-Akt 信号通路, 加速 DNA 合成与细胞周期进程, 促进癌细胞增殖; 第二, 通过分泌 TGF- $\beta$ , 结合癌细胞 II 型受体后激活 I 型受体, 进而调控 Smad 信号通路, 诱导促纤维化因子的正反馈循环, 加剧肿瘤微环境纤维化; 第三, CAFs 分泌 VEGF、成纤维细胞活化蛋白(FAP), 刺激内皮细胞增殖迁移, 形成新生血管, 为癌细胞供能并提供转移通道。第四, 通过高表达 STAT3 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 分泌 HGF、EGF、IL-6、IL-8 等细胞因子, 招募 Tregs、MDSCs 等免疫抑制性细胞群, 协助肿瘤细胞逃避免疫监视(见图 1) [66]-[68]。

不仅如此, CAFs 还是肾透明细胞癌微环境的主要“重塑者”, 具有重塑 ECM 的作用, 一方面, CAFs 大量分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白等增加 ECM 的密度和硬度, 提供肿瘤细胞支撑作用, 促进肿瘤细胞的沉积和排列, 并可通过整合素通路, 进一步激活 FAK 和 Src 激酶, 促进肿瘤细胞增殖; 另一方面, CAFs 分泌的多种基质金属蛋白酶(MMPs)和尿激酶型纤溶原激活物(uPA)可降解 ECM 屏障, 帮助肾透明细胞癌突破基底膜, 为肿瘤细胞的迁移和侵袭创造条件, 这种作用机制, 既为肿瘤细胞提供了物理支撑, 又为其转移提供了便利[69]。由于 CAF 的免疫抑制及 ECM 重塑作用, 临床上高度纤维化的恶性肿瘤往往对治疗药物效应不佳, 从另一个角度看, 肾透明细胞癌中广泛浸润的 CAFs 为治疗提供了丰富的潜在治疗策略[70]。Zhang B [71]等研究发现癌细胞将正常成纤维细胞转化 CAF, CAF 的增殖大大减少肿瘤组织对大分子药物的吸收, 导致肿瘤对抗体偶联药物(ADC)耐药, FAK 小分子抑制剂, 可以有效地减少 CAFs 介导的纤维化屏障, 增强 ADC 药物的肿瘤渗透与吸收, 目前已在肺癌、直肠癌和胰腺癌等肿瘤中试验, 不同肿瘤间 CAF 存在异质性, 针对肾透明细胞癌中 CAF 的靶向策略仍有待探索。

**血管内皮细胞:** 肾细胞癌是一种高度血管化的恶性肿瘤, 其肿瘤血管生成主要由肿瘤新生的血管内皮细胞介导, 为肿瘤提供氧气和营养物质的输送通道, 而且, 血管内皮细胞在免疫调节、代谢重编程方面也具有一定的作用[72]。当肾透明细胞癌关键基因 VHL 突变时, 致使 HIF 蛋白的过表达, 进而激活 VEGF、PDGF 等因子, 这些因子与血管内皮细胞膜上的 VEGF 酪氨酸激酶受体 1、2 结合, 激活内皮细胞并促进肿瘤的发展[73] [74]。在正常生理情况下, 正常血管内皮由单层连续的内皮细胞整齐紧密的连接在一起, 基底膜完整与周细胞紧密结合, 而肾透明细胞癌中, VEGF 刺激激活的血管内皮细胞细胞间隙增宽、基底膜不连续及周细胞缺失, 通透性显著增加, 导致血浆蛋白、白细胞等大分子物质外渗, 血液灌注效率低下, 形成高间质压力和低氧微环境, 促进肿瘤迁移的同时, 肿瘤的快速生长, 进一步加剧低氧微环境, 抑制 HIF 降解, 形成 VEGF 正反馈循环[75] [76]。除了这条经典的 VEGF 通路外, 随着研究的深入, 还发现了其他非经典的促血管信号通路, 如 PI3K/Akt/mTOR 通路、血管内皮 Pfn1 失调、DLL4/Notch1 通路、ANGPT2/TIE2 轴, 以及肿瘤来源的外泌体携带的 miR-210-3P, 这些都可以通过抑制 EPAS1 负调控因子来增强 VEGF 信号[77]-[80]。异常的脉管系统导致肾透明细胞癌内部形成缺氧微环境、药物渗透障碍和 PH 值降低, 进一步诱导免疫抑制因子 TGF- $\beta$ 、VEGF 和腺苷的产生, 降低肿瘤血管内皮上黏附因子的表达, 干扰肿瘤杀伤细胞的迁移等功能。目前, 常见的抗血管生成策略主要针对 VEGF 通路, 通常与免疫检查点抑制剂联合使用, 如贝伐单抗联合 PD-1 抑制剂, 以抑制血管生成并改善血管正常化, 增强 T 细胞浸润, 从而达到抗肿瘤效应[81]。Hansen L 等研究发现, 脂肪酸代谢相关基因特征可以预测肾透明细胞癌患者对 PD-1/PD-L1 治疗的反应, 高风险组因脂肪酸代谢异常激活 JAK-STAT 通路并诱导 M2 巨噬细胞极化, 导致免疫微环境抑制和疗效下降[82]。



**Figure 1.** Mechanism of action of cancer-associated fibroblasts. Renal clear cell carcinoma releases miR-222-3p, inducing fibroblast activation into CAFs. Activated CAFs participate in tumor microenvironment regulation through the following pathways: (1) Releasing cytokines and chemokines to mediate inflammatory responses; (2) Secreting vascular endothelial growth factor and fibroblast activation protein to promote endothelial cell proliferation; (3) Remodeling the extracellular matrix

**图 1.** 癌相关成纤维细胞的作用机制。肾透明细胞癌释放 miR-222-3p, 诱导成纤维细胞活化为 CAFs。活化的 CAFs 通过以下途径参与肿瘤微环境调控: (1) 释放细胞因子及趋化因子介导炎症反应; (2) 分泌血管内皮生长因子和成纤维细胞激活蛋白促进内皮细胞增殖; (3) 重塑细胞外基质

### 3.2. 非细胞成分

**细胞外基质(ECM):**肾透明细胞癌的发展伴随着 ECM 的生成,主要由肿瘤细胞和与癌症相关的 CAFs 分泌的胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白等多种成分共同构成,这些成分不仅为肿瘤提供结构支撑,还能够调控信号传导和物质交换,进而影响肿瘤细胞的增殖和分化[83] [84]。在肾透明细胞癌中,致密且坚硬的 ECM 可压缩血管,形成物理屏障,导致药物难以富集,造成缺氧和免疫细胞流动受限,阻碍杀伤性 T 淋巴细胞的渗透,从而进一步加剧免疫逃逸[85]。由 ATM 和 CAFs 分泌的 MMPs、组织抑制剂金属蛋白酶和赖氨酸氧化酶(LOX)等酶类,降解 ECM 基底膜的关键成分,激活 EGFR、TNF- $\alpha$  等信号通路,并溶解阻碍肿瘤细胞侵袭的物理屏障,为肾透明细胞癌细胞提供迁移通道[86] [87]。

#### 细胞因子和趋化因子:

经过重塑的 ECM 构建了一个由多种细胞和信号分子构成的复杂生态系统。在这个生态系统中,细胞因子和趋化因子作为关键的免疫调节分子,通过错综复杂的调控信号网络,影响肾癌与肿瘤微环境之间的相互作用,从而为肾癌的侵袭和转移提供了有利条件。

肿瘤的快速增殖及其诱发的缺氧微环境,会促使多种细胞因子与趋化因子大量释放。肾透明细胞癌细胞与 TAMs 共同分泌的 IL-6 通过激活 STAT3 信号通路,不仅促进了肿瘤干细胞的自我更新,并诱导了 MDSCs 的异常扩增,更为关键的是,这些细胞通过表达 ARG1 和吡啶胺 2,3-双加氧酶等免疫抑制酶,

持续消耗微环境中的必需氨基酸,进而导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能耗竭[88]。在肾透明细胞癌的晚期阶段, TGF- $\beta$  通过驱动 EMT 进程加速癌细胞转移,同时显著抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的肿瘤浸润,值得注意的是, TGF- $\beta$  的持续高表达会特异性上调肾透明细胞癌细胞表面趋化因子受体 CXCR4 的表达水平,从而增强了癌细胞的迁移潜能;同时研究发现,采用腺病毒介导的可溶性 TGF- $\beta$  受体进行干预,能有效地阻断 CXCR4 的过表达以及癌细胞的迁移,这一突破性发现为晚期肾透明细胞癌的治疗开辟了极具前景的新靶点[89]。

在肾透明细胞癌的肿瘤微环境中, IL-10 和 IL-4 的异常高表达可驱动 M2 型巨噬细胞极化,并显著增强这一极化进程,该极化状态不仅抑制肿瘤相关糖酵解代谢,同时促进脂肪酸氧化(FAO)途径的活化,进而诱导 T 细胞前体分化为 Treg 并吸引其聚集,最终加剧肿瘤免疫逃逸现象[90]。在肾癌细胞中, IL-12 的过表达可有效激活 Th1 型免疫应答,这一过程主要通过 JAK-STAT 信号通路调控实现,表现为 IFN- $\gamma$  生成的上调,并协同促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞的活化与增殖。此外, IL-15 不仅激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞的 mTOR 通路,增强线粒体代谢功能,从而提升细胞的毒性, IL-15 还能促进效应记忆 T 细胞的存活和增殖,进一步强化抗肿瘤免疫的效力[91]。

肾透明细胞癌转移是一个复杂的多步骤过程,包括局部侵袭、血管浸润、循环肿瘤细胞的存活以及远处器官的种植,这些步骤都受到趋化因子的精细调控。近期研究[92]表明, ccRCC 细胞释放的细胞外囊泡(EVs)富含补体 C3,被肺转移灶巨噬细胞摄取后,可显著诱导其分泌 CCL2 和 CXCL1,进而募集免疫抑制性髓系细胞,为肺转移微环境的建立提供有利条件,提示该轴线具有潜在免疫治疗靶点价值。与此同时,间充质干细胞分泌的 CCL5 通过激活其受体 CCR5,上调 MMP2 和 MMP9 的表达,促进肿瘤细胞侵袭与迁移。趋化因子信号在 ccRCC 转移中呈现明显的器官特异性: TGF- $\beta$  上调趋化因子受体 CXCR4 的表达,使肿瘤细胞对肺、肝、肾等器官分泌的 CXCL12 产生趋化响应,从而推动肺、骨等远处转移。此外, TNF- $\alpha$  可通过调控 Rictor 激活 mTORC2 信号通路,显著增强 ccRCC 的迁移和转移能力,而抑制 Rictor 可有效阻断该通路的激活[93]-[95]。

## 4. 单细胞 RNA 测序揭示的 ccRCC 肿瘤微环境细胞异质性及其作用

随着单细胞 RNA 测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术在肾癌研究中的广泛应用, ccRCC 肿瘤微环境的细胞组成与功能状态得以在单细胞分辨率下被系统解析。与传统 bulk 转录组或免疫组化分析相比, scRNA-seq 不仅揭示了免疫细胞与基质细胞在数量上的差异,更重要的是刻画了同一细胞谱系内部显著的功能异质性,从而为理解免疫逃逸、治疗耐药及疗效差异提供了新的细胞学基础[96]。

### 4.1. 耗竭 T 细胞状态的多样性

在 ccRCC 肿瘤组织中, CD8<sup>+</sup> T 细胞是最为富集的免疫细胞类型之一,但其抗肿瘤功能长期受到抑制。scRNA-seq 研究表明, ccRCC 中的 T 细胞耗竭并非单一终末状态,而呈现出从“前耗竭”到“终末耗竭”的连续转变谱系。

其中,一部分 CD8<sup>+</sup> T 细胞保留 TCF7、IL7R 等干样或记忆相关基因的表达,表现为前耗竭状态,这类细胞具有一定的增殖潜能和功能可塑性,被认为是 ICIs 治疗中可被重新激活的关键细胞群[97]。相反,另一部分 T 细胞则高度表达 PDCD1、LAG3、ETV7、HAVCR2 等抑制性受体,并伴随细胞毒效应基因下调,呈现典型的终末耗竭表型,对单一 ICI 治疗的反应能力有限[44]。据相关研究[98] [99]表明组织驻留型 CD8<sup>+</sup> T 细胞在特定病灶中富集,并与 ICI 治疗响应及更好的无进展生存(PFS)相关,这提示这些 T 细胞的特定状态可作为疗效预测标志物。

这一发现修正了以往将 ccRCC 简单归类为高 T 细胞浸润但免疫抑制的认知,表明 T 细胞数量本身

并不能准确预测免疫治疗疗效，其功能状态与分化阶段更具决定意义(见表 1)。

**Table 1.** Key cell subpopulations in the ccRCC tumor microenvironment revealed by scRNA-seq and their clinical significance

**表 1.** scRNA-seq 揭示的 ccRCC 肿瘤微环境关键细胞亚群及其临床意义

细胞类型	单细胞识别的关键亚群/状态	主要分子特征	功能特征	潜在临床意义
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	前耗竭	TCF7、IL7R、低 PDCD1	保留增殖与功能可塑性	预测 ICI 治疗获益；潜在疗效生物标志物
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	终末耗竭	PDCD1, LAG3, HAVCR2	细胞毒功能显著下降	单一 ICI 疗效有限；提示需联合治疗
CD4 <sup>+</sup> T 细胞	调节性 T 细胞功能亚型	FOXP3, CTLA4	抑制效应免疫反应	参与免疫逃逸；潜在联合免疫靶点
TAM	促血管生成/免疫抑制型 TAM	SPP1, VEGFA, MMPs	促进血管异常与免疫抑制	与 ICI 耐药相关；支持 ICI + 抗血管生成治疗
TAM	抗原呈递型 TAM	HLA-DRA, CD74	参与抗原呈递	可能增强免疫反应；功能状态可逆
NK 细胞	功能抑制型 NK	下调 GZMB、PRF1	杀伤能力下降	参与免疫耐药；提示微环境抑制作用
CAFs/基质细胞	免疫排斥相关 CAF 亚型	CXCL12, COL1A1	阻碍免疫细胞浸润	解释 immune-excluded 表型；联合治疗靶点

#### 4.2. 肿瘤相关巨噬细胞的功能重塑与亚群分化

除 T 细胞外，scRNA-seq 研究进一步揭示了 ccRCC 中肿瘤相关巨噬细胞的高度异质性，传统的 M1、M2 二分模型难以准确反映 ccRCC 中 TAM 的真实功能状态。

从单细胞层面的分析[100]，部分 TAM 亚群高度表达 SPP1、VEGFA、MMPs 等基因，具有明显的促血管生成和免疫抑制特征，可能通过重塑血管结构、抑制效应 T 细胞浸润及功能，从而促进肿瘤进展和免疫治疗耐药；与此同时，另一些 TAM 亚群则保留抗原呈递能力，表达 HLA-II 类分子及炎症相关通路，提示其在特定微环境条件下仍可能参与抗肿瘤免疫反应。

这些发现表明，TAM 在 ccRCC 中并非均一的免疫抑制细胞群，而是处于不同功能状态的动态集合体，其组成比例可能直接影响免疫治疗及抗血管生成治疗的响应。

#### 4.3. 单细胞层面 TME 异质性的临床意义

scRNA-seq 对 ccRCC TME 的重构具有重要的临床转化价值。首先，不同耗竭状态 T 细胞及特定 TAM 亚群的丰度，可作为免疫治疗疗效预测和耐药分层的潜在生物标志物，为个体化治疗策略的制定提供客观依据。此外，该技术揭示的 TME 细胞互作网络为联合治疗方案的设计提供了机制性支撑，如在免疫抑制性 TAM 富集、T 细胞终末耗竭占主导的肿瘤中，仅依赖 ICIs 可能难以取得理想疗效，需结合抗血管生成疗法或髓系细胞调控策略以有效逆转免疫抑制状态。

总体而言，scRNA-seq 解析的细胞亚群功能特征不仅深化了对 ccRCC TME 异质性的认知，更为基于微环境特征的精准治疗体系构建奠定了科学基础。

### 5. 肿瘤微环境介导的治疗耐药机制

肿瘤微环境在 ccRCC 的发生与进展中发挥核心调控作用，其与肿瘤细胞之间形成相互塑造、相互促

进的动态双向反馈。

### 5.1. 肾透明细胞癌细胞对肿瘤微环境的主动调控

肾透明细胞癌细胞通过多种途径调控微环境，使其形成利于自身存活和进展的“土壤”，核心作用体现在三个层面。

肾透明细胞癌细胞分泌的多种因子，能够通过旁分泌或自分泌的方式，精准调控微环境中的血管生成、基质构成及免疫反应，共同构建了一个复杂的肿瘤微环境。通过分泌 VEGF，与内皮细胞受体结合，促进血管生成，为肿瘤生长提供营养和氧气[101]；分泌 PDGF，激活癌相关成纤维细胞，使其分泌更多 ECM 成分，改变微环境物理支撑结构[66]；在肾细胞癌患者中，IL-6 在血清和肿瘤组织中表现出高水平的表达。其分泌大量白细胞介素-6，既促进 Tregs 增殖、抑制细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)活性；此外，IL-6 还能激活肿瘤细胞内的 STAT3 信号通路，推动肿瘤细胞增殖[102]。除了 VEGF 和 PDGF 这两种关键因子外，肾透明细胞癌细胞还能分泌 TGF- $\beta$ ，诱导免疫细胞向免疫抑制表型转化，从而有助于肾透明细胞癌细胞的生长和逃避免疫监视。

### 5.2. 诱导免疫抑制，构建免疫逃逸微环境

肾癌细胞具备塑造免疫抑制微环境的潜能，通过调控免疫检查点分子、影响免疫细胞功能，削弱机体抗肿瘤免疫应答。其中，PD-L1 与 CTLA-4 的高表达尤为关键，在肾透明细胞癌患者的肿瘤组织样本，PD-L1 的高表达与患者的不良预后呈现相关性。肿瘤细胞表面的 PD-L1 能够与 T 细胞表面 PD-1 结合，传递抑制信号；而 CTLA-4 作为活化 T 细胞表面的抑制性免疫检查点，它与抗原提呈细胞(APC)的 B-7 家族分子具有高亲和力结合，抑制共刺激信号的形成，从而抑制 T 细胞的激活，这有助于肿瘤免疫逃逸[103][104]。同时，正如先前所述，肾透明细胞癌细胞分泌的 TGF- $\beta$  等因子能增强 Tregs 功能，从而直接抑制效应 T 细胞的功能，并且还能分泌免疫抑制性因子；此外，肾透明细胞癌细胞亦能影响树突状细胞(DCs)的功能，在正常情况下，DCs 负责摄取、加工和呈递肿瘤抗原，从而激活 T 细胞的免疫应答，然而，在肾透明细胞癌细胞诱导的微环境下，DCs 的成熟受到抑制，抗原呈递能力减弱，导致无法有效地激活 T 细胞的免疫反应。这使得肿瘤细胞能够在免疫抑制的微环境中生长和扩散[105]。

### 5.3. 重塑微环境结构与理化特性

肾透明细胞癌细胞具备主动重塑肿瘤微环境的能力，从而营造出有利于其生长、侵袭和转移的条件。VHL 基因突变及缺氧环境促使激活 HIF 蛋白持续激活，促使细胞通过糖酵解产生大量乳酸，并且，肿瘤细胞的快速增殖以及 VEGF 介导的新生血管供氧不足，进一步加剧微环境酸化，使得免疫细胞在这样的环境中功能显著受限[106]。ECM 作为肿瘤微环境的重要组成部分，受诸多因素调节，MMPs 是重塑 ECM 的常见重要分子，高表达 MMPs，如 MMP-2、MMP-9 在肾透明细胞癌组织中的处于高表达状态，其能够降解 ECM 使其结构疏松，打破 ECM 的物理屏障[107]；ccRCC 能通过 LOX 等酶类交联修饰 ECM，改变其机械性能，从而进一步影响肿瘤细胞与 ECM 之间的相互作用，为癌细胞迁移开辟通路[108]。

### 5.4. 肿瘤微环境对肾透明细胞癌的反向促进作用

被癌细胞改造后的肿瘤微环境，可通过各类细胞及成分的协同作用，为癌细胞生长、增殖和转移提供助力。TAMs 作为微环境中数量最多的免疫细胞，其极化状态随肿瘤进展动态变化。在肿瘤早期阶段，机体的免疫系统可能会促使更多的巨噬细胞向 M1 型极化，通过强抗原提呈能力参与抗肿瘤免疫；然而，随着肿瘤的进展，癌细胞释放一系列因子诱导巨噬细胞向 M2 型极化，从而营造一个有利于肿瘤生长和转移的微环境[53]。其次，CAFs 作为肾透明细胞癌微环境中关键的细胞成分，CAFs 分泌 HGF、FGF 等

在内的多种生长因子,能够与癌细胞表面受体结合,激活 Ras-Raf-MEK-ERK 和 PI3K-Akt 信号通路,从而加速癌细胞 DNA 合成与细胞周期进展,加快细胞增殖速度[66]。内皮细胞介导肿瘤血管生成,为 ccRCC 细胞的快速增殖提供营养和氧气的同时,还能分泌血管生成素-2 调节肿瘤细胞与内皮细胞之间的相互作用,进而促进肿瘤细胞的外渗,助力肾透明细胞癌的远处转移;癌细胞的快速增殖导致对葡萄糖、氨基酸等营养物质的大量摄取,并代谢产生大量乳酸等物质,降低微环境的 pH 值,有效抑制 NK 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞等免疫细胞的功能,间接为癌细胞增殖扫清障碍;同时,ECM 结构的改变也为癌细胞迁移提供了物理条件[109]。

## 6. 免疫治疗与靶向治疗进展

### 6.1. 免疫治疗

肾透明细胞癌历来被认为是具有高度免疫抑制和代谢异常的复杂生态系统,这些因素深刻地影响着疾病的进展和治疗的反应。随着对 TME 研究的不断深入,免疫靶向治疗已经成为实现肾透明细胞癌治疗突破的关键。

在正常生理条件下,免疫检查点分子通过调节免疫细胞的活性来维护免疫系统的平衡,防止过度的免疫反应对身体造成伤害。ICI 的作用机制主要是阻断 T 细胞表面的抑制性受体与其配体之间的相互作用,从而恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,提升免疫系统对肿瘤细胞的识别和清除能力。在 ccRCC 的研究中,PD-1 和 CTLA-4 是被广泛探讨的两种免疫检查点。

肾透明细胞癌细胞、TAM、MODS 等细胞类型均表现出高水平的 PD-L1 表达,PD-L1 是活化 T 细胞表面的一种抑制性免疫检查点蛋白,能够抑制 T 细胞的浸润和功能。目前,多种 PD-1/PD-L1 抑制剂已被用于晚期肾细胞癌的一线治疗,其中包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗。在临床治疗上,这些抑制剂经常与 CTLA-4 抑制剂或 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI)联合使用,其疗效显著优于传统治疗方法[110][111]。CTLA-4 是另一种在 T 细胞表面表达的抑制性受体,它主要在淋巴结内 T 细胞活化的初期阶段发挥作用。如伊匹木单抗等 CTLA-4 抑制剂,通过阻断 CTLA-4 与其配体的相互作用,从而解除对 T 细胞的抑制效应,进而促进 T 细胞的活化、增殖和分化。在临床应用中,CTLA-4 抑制剂不仅可用于单药治疗,还适用于多种联合治疗方案[112]。除 PD-1 和 CTLA-4 外,肾透明细胞癌 TME 中还同时表达着 TIM3、淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域(TIGIT)等新型靶点,这些抑制性受体在肾透明细胞癌微环境中处于中上调,是克服耐药的新方向[113]。

免疫检查点抑制剂在肾透明细胞癌临床治疗中取得了显著的疗效。多项临床试验表明,单药使用免疫检查点抑制剂在晚期肾透明细胞癌患者中显示出一定的客观缓解率(ORR)和生存期延长。如 CheckMate 025 研究中[114],纳武利尤单抗对比依维莫司用于晚期肾透明细胞癌二线治疗,纳武利尤单抗组的中位总生存期(OS)显著延长(25 个月 vs 19.6 个月),且 3~4 级不良反应发生率更低,显示出更好的生存获益和安全性。在一线治疗方面,免疫检查点抑制剂联合其他治疗手段的方案逐渐成为主流。KEYNOTE-426 研究中[115],帕博利珠单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼用于晚期肾透明细胞癌一线治疗,联合治疗组的中位无进展生存期(PFS)达到 15.1 个月,显著长于舒尼替尼组的 11.1 个月,ORR 也更高(59.3% vs 35.7%),同时 OS 也有显著改善。这些研究结果表明,免疫检查点抑制剂无论是单药还是联合治疗,都为晚期肾透明细胞癌患者带来了新的治疗选择和更好的生存希望。

在肾透明细胞癌的免疫治疗领域,TME 的异质性被认为是导致原发性和继发性耐药的关键因素,包括了低 T 细胞浸润、髓系细胞的主导地位以及免疫抑制因子的富集现象。单细胞测序技术揭示了耐药性 TME 中耗竭 T 细胞的状态以及抑制性髓系细胞亚群的存在,进一步阐明了耐药机制[116][117]。此外,

免疫检查点抑制剂激活免疫系统可能会引发多器官炎症,导致免疫相关不良事件(irAE)。因此,构建预测模型和优化分级处理流程对于 irAE 的管理至关重要,早期识别和有效管理 irAE 是确保治疗持续性和最终疗效的关键[118]。在生物标志物的研究领域,尽管 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷(TMB)以及 T 细胞炎症基因表达谱展现了一定的预测潜力,但它们并非完美无缺,仍有许多相关的标志物尚待进一步的探索和发现。基于肿瘤微环境特征的生物标志物研究,无疑将成为该领域的一个重要发展方向[119] [120]。

## 6.2. 靶向治疗

靶向疗法的核心在于干预肿瘤细胞及其微环境中的关键信号通路和细胞成分。在肾透明细胞癌的靶向治疗领域,存在多种关键靶点和作用机制,这些疗法能够直接摧毁肿瘤细胞,同时也间接地调节免疫系统。

肾透明细胞癌细胞的生长与转移在很大程度上依赖于新生血管提供的营养和氧气, VEGF 则是其关键的促血管生成因子,抗血管生成的靶向药物,例如舒尼替尼和阿昔替尼,通过竞争性地结合 VEGF 受体的 ATP 结合位点,抑制 VEGFR 激酶活性,从而阻断 VEGF 信号通路,这些药物能够抑制肿瘤血管生成,改善肿瘤微环境中的血管异常和缺氧状况,同时减少 VEGF 对免疫细胞的抑制作用,促进血管正常化以利于 T 细胞的浸润,进而抑制肿瘤的生长和转移[121]。在晚期肾透明细胞癌的治疗领域,舒尼替尼作为一线治疗药物,已被证明是治疗该疾病的经典靶向药物。与传统的细胞因子治疗手段相比,舒尼替尼显著延长了患者的 PFS 和 OS,这一点在最近完成的 III 期临床试验中得到了证实,舒尼替尼组的中位 PFS 达到 11 个月,而干扰素- $\alpha$  组仅为 5 个月,阿昔替尼在二线治疗中显示出较好的疗效,与索拉非尼相比,阿昔替尼能够显著延长患者的 PFS [122]。对于中高危的晚期肾透明细胞癌患者,阿昔替尼与免疫检查点抑制剂相结合的治疗策略同样展现出积极的前景,正如先前所述,在 KEYNOTE-426 研究中,阿昔替尼与帕博利珠单抗的联合使用,其疗效显著优于单独使用舒尼替尼。

其次,作为肾透明细胞癌的关键靶点之一, HIF-2 $\alpha$  抑制剂贝组替凡能够直接作用于因 VHL 失活而异常累积的 HIF-2 $\alpha$ , 阻断其与 HIF-1 $\beta$  的异二聚化过程,从而降低 VEGF、PD-L1 等下游促癌基因的表达[123]。最近的研究揭示,在肾透明细胞癌中, HIF 转录因子能够激活多个内源性逆转录病毒(ERVs)的特异性表达,并将其翻译成 HLA 结合的抗原肽,从而激发抗原特异性的 T 细胞反应。这些由 ERVs 翻译产生的抗原肽,有潜力成为肿瘤免疫治疗的新靶点[124]。

mTOR 通路抑制剂专门针对 mTOR 通路发挥作用,其中 mTOR 及其相关复合物 mTORC1 和 mTORC2 在众多细胞信号通路中占据核心地位,如依维莫司等抑制剂能够调节细胞的生长、代谢以及血管生成过程,并且对 T 细胞的分化和功能产生影响[125]。

CXCR4-CXCL12 轴构成了 MDSC 和 Treg 细胞被招募进入肾透明细胞癌肿瘤微环境(TME)的关键信号通路,传统的 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 通过竞争性地阻断 CXCR4 受体的结合位点,从而减弱了抑制性免疫细胞的功能,并抑制了肿瘤细胞的转移。Santagata 团队的研究揭示了在肾透明细胞癌中, CXCR4 通过 miR-17-92/PTEN 轴增强 Treg 免疫抑制功能的新机制,新型拮抗剂 R54 通过恢复 PTEN 表达和促进 TSDR 去甲基化双途径逆转 Treg 功能,与 PD-1 抑制剂联合使用时,显著提升了抗肿瘤免疫应答,为晚期肾透明细胞癌提供了创新性的治疗策略[126]。

此外,靶向免疫抑制因子也是重要方面。通过针对 CSF-1R 等可编程 TAM,将促肿瘤的 M2 型转化为抗肿瘤的 M1 型;STAT3 作为靶向免疫抑制的关键节点,其抑制剂能够增强抗原呈递和 T 细胞的活化;IDO/TDO 和精氨酸酶抑制剂能够逆转色氨酸、精氨酸代谢异常对 T 细胞的抑制作用;针对癌相关成纤维细胞的靶向治疗,可以抑制其活化或阻断其分泌的免疫抑制因子,从而改善药物输送和免疫浸润[127]。

21 世纪以来,纳米医学研究成果丰硕,在肿瘤治疗方面,纳米科技具有强有力的治疗潜能,通过精

准药物递送、利用纳米粒子物理性质以及创新免疫治疗方法等，为肿瘤的高效治疗提供了多种新思路 and 策略[128]。Mao [129]等通过细胞与肾癌荷瘤小鼠实验证实，靶向修饰的诊疗一体化脂质纳米粒在肾癌细胞中摄取量较普通纳米粒提升约 4 倍，肾癌组织药物、造影剂蓄积量显著高于正常组织，治疗后肿瘤体积增长率较游离药物组降低 68%，且对肝肾功能无明显损伤，兼具精准成像诊断、高效抗肿瘤与良好安全性，为肾癌的精准诊疗提供了极具有潜力的纳米技术方案。Zhu [130]等团队也利用壳聚糖基水凝胶实现通过纳米级结构设计与功能修饰，在肿瘤的药物、基因递送、光疗协同及免疫治疗中发挥关键作用，实验结果显示其能显著提升治疗效率、降低毒副作用，但仍需解决材料性能优化与临床转化相关问题。总体而言，基于纳米医学的方法在治疗 ccRCC 靶向治疗与免疫治疗方面展现出巨大的潜力，当前正在进行的研究有望在未来催生出更为高效和更具针对性的治疗方案。

尽管靶向疗法在治疗肾透明细胞癌方面取得了显著的进展，但耐药性问题在临床上依然是一个重要的挑战。耐药性的产生机制复杂，不仅涉及特定分子的异常表达和信号通路的改变，还可能与肿瘤细胞的异质性有关。最新研究[131] MTHFD2 在耐药性肿瘤细胞中表现出异常高的表达水平，它通过促进 UDP-GlcNAc 的生物合成，增强了致癌蛋白 cMYC 的 O-GlcNAc 修饰作用，这一过程形成了一个“MTHFD2/O-GlcNAcylation/cMYC”的正反馈环路，从而导致肿瘤细胞对舒尼替尼产生了耐药性，进而逃避了药物的杀伤作用。

### 6.3. 基于肿瘤微环境特征的个体化治疗决策

根据临床数据表明免疫检查点抑制剂和抗血管生成靶向药物为核心的联合治疗显著改善了晚期肾透明细胞癌患者的生存结局，但不同患者之间的治疗反应仍存在显著差异。大量研究表明，这种异质性并非仅由肿瘤细胞内在分子改变所决定，而在很大程度上取决于肿瘤微环境在免疫细胞组成、功能状态及空间结构上的差异。如何将 TME 的生物学特征转化为可执行的临床决策，已成为精准治疗 ccRCC 的关键问题。

#### 1) TME 特征的动态获取：从静态组织到液体活检

传统基于组织活检的 TME 评估仅能反映疾病某一时间点的静态状态，难以捕捉治疗过程中微环境的动态演变。循环肿瘤 DNA, ctDNA, 及肿瘤来源外泌体等液体活检技术为实时监测 TME 的变化提供了新的可能。在 ccRCC 中，ctDNA 的临床价值更多体现在其动态变化而非突变负荷本身，多项研究显示 [132] [133]，在接受 ICI 或 ICI 联合 VEGFR-TKI 治疗的患者中，ctDNA 水平的早期下降往往提示肿瘤负荷减轻及免疫反应激活，而持续存在或反弹则可能预示免疫抑制型 TME 的维持及耐药风险的增加，从而为提前调整治疗策略提供依据。

此外，外泌体中携带的 PD-L1、TGF- $\beta$  及补体相关分子等免疫抑制信号，可间接反映髓系细胞主导或免疫排斥型 TME 的存在，有助于识别不适合 ICI 单药治疗的患者群体[134]。

#### 2) 基于免疫表型的 TME 功能分型与治疗选择

结合转录组学、免疫组化及单细胞研究结果，ccRCC 的 TME 可在临床上简化为具有明确治疗指向性的免疫表型，其中，immune-inflamed 与 immune-desert 亚型在治疗反应上呈现出显著差异。

Immune-inflamed 型肿瘤通常表现为 CD8<sup>+</sup> T 细胞显著浸润、IFN- $\gamma$  信号通路激活及 PD-1/PD-L1 高表达，这类肿瘤中往往保留具有增殖潜能的前耗竭 CD8<sup>+</sup> T 细胞群体，是 ICIs 发挥疗效的关键基础，结合数据研究，更可能从 ICI 单药或 ICI 双免疫联合治疗中获益[135]。

相反，immune-desert 型肿瘤缺乏有效的 T 细胞募集，其 TME 往往由肿瘤相关巨噬细胞、癌相关成纤维细胞及异常血管结构主导，并伴随缺氧和代谢酸化。这类患者对 ICI 单药反应有限，更适合采用以 VEGFR-TKI 为基础的联合策略，通过重塑血管结构和免疫抑制微环境，为后续免疫激活创造条件[136]。

### 3) 单细胞水平的 TME 异质性与联合治疗优化

单细胞 RNA 测序进一步揭示 ccRCC TME 中存在复杂的 CD8<sup>+</sup> T 细胞状态异质性, 不仅包含终末耗竭细胞, 还有具有增殖潜能的前体细胞耗竭亚群。这些前耗竭 T 细胞通常表达 TCF1 (TCF7) 并保持一定的再生与响应潜力, 而终末耗竭细胞功能丧失严重且更难被 ICI 激活。scRNA-seq 和免疫学综述均证实 [137], 具备前耗竭特征的 CD8<sup>+</sup> T 细胞与 ICI 治疗响应正相关, 而终末耗竭细胞占主导的肿瘤则可能需要联合或更复杂的治疗策略。

在髓系细胞层面, 表达 VEGFA、SPP1 的 TAM 亚群与血管生成和免疫抑制密切相关, 其富集提示抗血管生成治疗在联合策略中的必要性。由此, 基于关键细胞亚群特征而非单一靶点的治疗模式, 有望提升联合治疗的精准性和持久疗效。

TME 的动态监测、免疫表型分型及单细胞分辨率的细胞异质性整合到治疗决策框架中, 有望推动 ccRCC 从“经验性联合用药”向“微环境驱动精准治疗”转变。

## 6.4. 联合治疗

为了优化免疫治疗的潜在获益, 针对肾透明细胞癌与肿瘤微环境的治疗相结合的联合治疗方案具有更大的优势。联合免疫治疗可以激活免疫系统, 增强对肿瘤细胞的杀伤作用, 同时免疫治疗也可能影响肿瘤微环境, 减少耐药的发生; 联合其他靶向药物可以同时抑制多条信号通路, 降低肿瘤细胞通过旁路信号通路产生耐药的可能性。

ICI 与 ICI 的联合应用, 代表了晚期肾透明细胞癌治疗的重大突破, PD-1 和 CTLA-4 的功能都是抑制 T 细胞活化, 但二者作用机制并不相同。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的方案便是通过靶向 T 细胞活化的不同阶段实现协同作用。CTLA-4 阻断主要在 T 细胞活化的早期阶段起作用, 抑制 T 细胞的激活; 而 PD-1 阻断则主要作用于 TME 中 T 细胞功能的效应阶段, 逆转肿瘤介导的 T 细胞耗竭 [138]。在晚期中高危 ccRCC 一线治疗中, CheckMate214 试验在晚期中高危 ccRCC 一线治疗中对比纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗与舒尼替尼疗效, 中位随访 99.1 个月, 前者中位 OS 较后者延长 (52.7 个月 vs 37.8 个月; HR 0.72, 95% CI 0.62~0.83), 在 IMDC 中、高危患者中也有一致 OS 获益趋势 (46.7 个月 vs 26.0 个月; HR 0.69, 95% CI 0.59~0.81), 从而确立了其作为晚期中高危 ccRCC 一线标准治疗的地位 [122]。

ICI + VEGFR-TKI 联合应用, 这组方案的协同机制源于 VEGFR-TKI 肿瘤微环境的多重调节作用, 既可以抑制异常血管生成, 促使血管正常化, 减轻 TME 的缺氧状态, 改善 T 细胞和药物在肿瘤组织中的浸润与分布; 又可以逆转 VEGF 介导的免疫抑制, 解除对树突状细胞 (DC) 的成熟抑制, 减少 Treg 和 MDSC 的募集, 从而创造有利于免疫治疗的微环境 [139]。帕博利珠单抗/阿维鲁单抗/纳武利尤单抗分别与仑伐替尼/阿昔替尼/卡博替尼的联合方案 (KEYNOTE-426、CLEAR、CheckMate 9ER 等方案), 在 CLEAR 研究中, 帕博利珠单抗 + 仑伐替尼方案将中位无进展生存期 (PFS) 显著延长至 23.9 个月, 而舒尼替尼组仅为 9.2 个月, 客观缓解率 (ORR) 高达 71%。同样, KEYNOTE-426 研究中帕博利珠单抗 + 阿昔替尼也显示出显著优势 (中位 PFS 15.1 个月 vs 11.1 个月; HR = 0.69)。值得注意的是, CheckMate 9ER 研究中纳武利尤单抗 + 卡博替尼方案不仅延长 PFS, 还显著改善总生存期 (HR = 0.60), 且在不同 IMDC 风险组中均显示获益 (见表 2) [115] [140] [141]。

随着对肾透明细胞癌分子机制认识的深入, 新型靶向药物与 ICI 的联合展现出广阔前景。其中, HIF-2 $\alpha$  抑制剂 Belzutifan 的崛起尤为引人注目, Belzutifan 通过直接靶向 HIF-2 $\alpha$ , 阻断这一致癌通路。11 期研究显示, 在 ICI 难治性转移性 CCRCC 患者中, Belzutifan 联合卡博替尼的客观缓解率达 30.8%, 疾病控制率 (DCR) 高达 92.3%, 中位 PFS 达 13.8 个月; 而与仑伐替尼联合时, 在 24 例可评估患者中 ORR 达 50%, 临床获益率 54%, 中位 PFS 为 11.2 个月。这些数据支持将 HIF-2 $\alpha$  抑制剂纳入一线联合方案, 特

别是针对高 HIF-2 $\alpha$  表达肿瘤患者[143]。另一重要方向是 ICI 与 mTOR 抑制剂的组合, 临床前研究表明, mTOR 抑制剂可增强 T 细胞记忆反应并抑制 Treg 功能。然而, 临床研究结果尚不一致: 一些 I 期试验显示 ORR 提升, 但 III 期数据尚未成熟, 目前挑战在于优化给药顺序和管理叠加毒性, 还需要更多的研究来明确其疗效和安全性[144]。然而, 联合治疗也面临着一些挑战, 如药物的剂量选择、药物之间的相互作用以及不良反应的增加等(见表 3), 仍需要进一步深入研究。

**Table 2.** Phase III trial data comparing ICI + VEGFR-TKI combination therapy with sunitinib monotherapy in advanced ccRCC

**表 2.** ICI + VEGFR-TKI 联合方案与舒尼替尼单药治疗晚期 ccRCC 对比的 III 期试验数据

研究方案	PFS(月)	ORR (%)	CR 率(%)	3~4 级不良事件(%)	
CLEAR	23.9 vs 9.2	71 vs 36	16.1 vs 4.2	75.1 vs 60.6	[142]
KEYNOTE-426	15.1 vs 11.1	60 vs 40	10 vs 3	76 vs 71	[115]
checkMate9ER	16.6 vs 8.3	56 vs 28	12 vs 5	67 vs 74	[140]

**Table 3.** Emerging combination therapy strategies in the treatment of advanced renal cell carcinoma

**表 3.** 晚期肾细胞癌治疗中的新兴联合治疗策略

联合策略	作用机制	拟议方案	研发的现状
ICI + HIF-2 $\alpha$ 抑制剂	阻断依赖 VHL/HIF 通路的免疫抑制, 降低 PD-L1/VEGF 的表达	贝尔祖替凡 + 卡博替尼/乐伐替尼	II 期客观缓解率: 30%~50%, III 期试验正在进行中
ICI + mTOR 抑制剂	抑制肿瘤增殖信号, 增强 T 细胞记忆反应	尼沃单抗 + 依维莫司	第二阶段呈阳性, 第三阶段正在进行中
ICI + 细胞疗法	提供肿瘤特异性 T 细胞以克服微环境抑制: 向患者体内提供肿瘤特异性 T 细胞, 以克服肿瘤微环境的抑制作用。	TIL/NY-ESO-1 TCR-T 联合 PD-1 抑制剂	I/II 期试验, 客观缓解率 40%

## 6.5. 过继细胞治疗(ACT)

过继性细胞治疗包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法、工程化 T 细胞受体(TCR-T)或嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法等。TIL 疗法是从肿瘤组织中分离出浸润的淋巴细胞, 在体外进行扩增和激活后回输到患者体内, 这些细胞能够特异性地识别和杀伤肿瘤细胞; TCR-T 疗法是通过基因工程技术改造 T 细胞, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的 TCR, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力; CAR-T 疗法则是将识别肿瘤抗原的单链抗体与 T 细胞的活化信号域融合, 构建成嵌合抗原受体, 然后转导到 T 细胞中, 使其能够特异性地识别和杀伤肿瘤细胞。基于单细胞组学技术, 研究人员能够识别肿瘤特异性新抗原并优化 T 细胞受体设计, 提高细胞治疗的精准度。在转移性 ccRCC 中, TIL 疗法联合纳武利尤单抗的初步数据显示, 客观缓解率达 40%, 包括完全缓解病例, 且缓解持续时间超过 15 个月[145]。这种联合的协同机制的核心点便在于 ACT 提供大量肿瘤特异性 T 细胞, 而 ICI 则解除肿瘤微环境的免疫抑制状态, 能有效防止 T 细胞耗竭。工程化 T 细胞疗法与 ICI 的联合也具有巨大的治疗潜力, 目前在血液系统恶性肿瘤中展现出惊人的疗效, 如今正逐步向实体肿瘤领域扩展, 但最近, 已经有两种基于 T 淋巴细胞的疗法获得运用于黑色素瘤及滑膜细胞肉瘤的批准, 在肾透明细胞癌方面还有待进一步研究[146]。

## 7. 结论

ccRCC 作为典型的“微环境驱动型”恶性肿瘤, 其发生与进展高度依赖 TME 的动态互动, 已成为基

基础研究及临床转化的核心议题。现有研究表明, VHL-HIF 通路异常不仅驱动 Warburg 效应和谷氨酰胺依赖的代谢重编程, 还通过调控 VEGF、PD-L1 等关键分子重塑 TME; 同时, CAFs、M2 型肿瘤相关巨噬细胞等间质细胞通过分泌多种免疫抑制性因子, 构建“肿瘤细胞-间质细胞-免疫细胞”协同促癌网络。在治疗层面, 以 ICI 联合 VEGFR-TKI 为代表的联合策略已显著改善晚期 ccRCC 患者的临床预后。据相关数据[147][148], CLEAR 研究中帕博利珠单抗联合仑伐替尼的中位无进展生存期(PFS)达 23.9 个月, 客观缓解率(ORR)达 71%, 证实了靶向 TME 与激活免疫的协同价值; HIF-2 $\alpha$  抑制剂贝组替凡等新兴药物的研发, 也为 VHL 突变型 ccRCC 提供了“直接靶向致癌驱动通路”的新选择。

当前 RCC 中分子亚型异质性与免疫治疗响应之间的矛盾日益凸显。单细胞测序研究显示, RCC 可分为 luminal 型、basal 型及肉瘤样分化亚型, 其中 basal 型因高 TMB 和显著的 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润, 对 PD-1 抑制剂的 ORR 可达 62%, 明显高于 luminal 型的 38%。相反, 肉瘤样分化亚型虽同样具有较高 TMB, 却因 MDSCs 显著富集, 其 PD-1 抑制剂治疗后的 PD 率高达 55%, 提示单纯依赖 TMB 预测 ICI 疗效在 RCC 中存在明显局限[149]。更关键的是, 目前亚型分类标准尚未统一, 存在转录组 TCGA 亚型、免疫微环境亚型、代谢特征亚型等多种体系, 同一例样本可能被归为不同亚型, 导致临床医生难以选择匹配的生物标志物, 严重阻碍精准治疗实施。

联合治疗的安全性及耐药机制仍存在诸多盲区, ICI + VEGFR-TKI 方案虽疗效显著, 但不良反应叠加风险不容忽视。CLEAR 研究中该方案 3~4 级不良事件率达 75.8%, 其中高血压(24.9%)、蛋白尿(8.2%)发生率显著高于单药治疗; 而临床数据显示, 仅 60% 患者能完成 6 个月联合治疗, 68.9% 因不良反应调整剂量或暂停, 32.4% 永久停药, 与临床试验中“80% 以上患者完成治疗”的理想结果存在明显差距, 反映了临床试验严格入排标准与确诊患者复杂性的脱节[150]。在耐药机制方面[151], 现有研究提出 VEGF 通路旁路激活与免疫抑制微环境重塑两种主流假说, 但两者的优先级与患者个体差异尚未明确, 但部分患者进展时 ctDNA 检测到 FGFR3 突变, 换用 FGFR 抑制剂后可重新获益, 而另一部分患者仅表现为 Treg 占比升高, 需联合 CTLA-4 抑制剂才能逆转耐药, 提示耐药机制的个体化特征。此外, 最佳给药顺序争议也未有明确的解决方案, CheckMate 9ER [152] 研究支持中高危患者一线联合治疗, 但小样本回顾性研究显示, IMDC 低危患者先舒尼替尼单药、进展后换用联合方案的中位总生存期(OS)达 48 个月, 与一线联合治疗的 45 个月无显著差异, 且可避免早期不良反应, 表明了低危患者可能无需联合高强度治疗。

研究技术局限与微环境机制研究有限, 也大大限制了理论向临床的转化。传统 bulk 测序无法区分肿瘤细胞与间质细胞的基因表达差异, 正如此前通过群体细胞测序认为 CAFs 普遍高表达 FAP, 但单细胞测序证实仅占 30% 的炎症型 CAFs 高表达 FAP, 肌成纤维细胞型 CAFs 主要表达  $\alpha$ -SMA, 导致基于泛 FAP 靶向的临床试验仅 20% 患者缓解, 远低于细胞系模型的 60% 缓解率[153]。机制层面, 非免疫细胞与免疫细胞的交叉调控仍不明确, 部分研究认为 CAFs 通过分泌 IL-10 降低 NK 细胞穿孔素表达, 但另一部分研究未观察到显著影响, 导致潜在靶点开发滞后。

针对上述问题, 未来研究需从三方面推进, 一是通过多组学与空间组学整合, 建立精细化分子亚型体系并明确亚型-特异性治疗策略; 二是借助液体活检和免疫监测技术优化联合治疗的动态管理与不良反应干预; 三是结合空间转录组和患者来源模型, 解析 CAFs-NK 互作及 m6A 调控 TAM 极化等关键机制, 以支撑更精准的 TME 靶向治疗开发[154][155]。

综上, ccRCC 的治疗已从广谱靶向迈向 TME 精准调控的个体化治疗的时代, 但分子亚型异质性、治疗耐药与技术局限仍是核心挑战。未来需通过“基础机制-临床转化-真实临床验证”的闭环研究, 推动 ccRCC 治疗从经验性治疗方案向亚型特异性、个体化干预诊疗升级, 最终实现患者生存获益与生活质量的提升。

## 基金项目

赣南医科大学第一附属医院博士研究启动基金(QD073)。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Capitanio, U. and Montorsi, F. (2016) Renal Cancer. *The Lancet*, **387**, 894-906. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00046-x)
- [3] Smaldone, M.C., Churukanti, G., Simhan, J., Kim, S.P., Reyes, J., Zhu, F., *et al.* (2013) Clinical Characteristics Associated with Treatment Type for Localized Renal Tumors: Implications for Practice Pattern Assessment. *Urology*, **81**, 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.09.035>
- [4] Hinshaw, D.C. and Shevde, L.A. (2019) The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*, **79**, 4557-4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3962>
- [5] Clark, D.J., Dhanasekaran, S.M., Petralia, F., Pan, J., Song, X., Hu, Y., *et al.* (2019) Integrated Proteogenomic Characterization of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell*, **179**, 964-983.e31.
- [6] Kaelin, W.G. (2017) The VHL Tumor Suppressor Gene: Insights into Oxygen Sensing and Cancer. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, **128**, 298-307.
- [7] Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Rixe, O., *et al.* (2007) Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **356**, 115-124. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065044>
- [8] Mandriota, S.J., Turner, K.J., Davies, D.R., Murray, P.G., Morgan, N.V., Sowter, H.M., *et al.* (2002) HIF Activation Identifies Early Lesions in VHL Kidneys: Evidence for Site-Specific Tumor Suppressor Function in the Nephron. *Cancer Cell*, **1**, 459-468. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(02\)00071-5](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(02)00071-5)
- [9] Miao, D., Margolis, C.A., Gao, W., Voss, M.H., Li, W., Martini, D.J., *et al.* (2018) Genomic Correlates of Response to Immune Checkpoint Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Science*, **359**, 801-806. <https://doi.org/10.1126/science.aan5951>
- [10] Messai, Y., Gad, S., Noman, M.Z., Le Teuff, G., Couve, S., Janji, B., *et al.* (2016) Renal Cell Carcinoma Programmed Death-Ligand 1, a New Direct Target of Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$ , Is Regulated by Von Hippel-Lindau Gene Mutation Status. *European Urology*, **70**, 623-632. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.029>
- [11] Saxton, R.A. and Sabatini, D.M. (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, **168**, 960-976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
- [12] Polivka, J. and Janku, F. (2014) Molecular Targets for Cancer Therapy in the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Pharmacology & Therapeutics*, **142**, 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.004>
- [13] Yoo, A., Tang, C., Zucker, M., Fitzgerald, K., DiNatale, R.G., Rappold, P.M., *et al.* (2022) Genomic and Metabolic Hallmarks of SDH- and FH-Deficient Renal Cell Carcinomas. *European Urology Focus*, **8**, 1278-1288. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.12.002>
- [14] Schmidt, L.S. and Linehan, W.M. (2016) Genetic Predisposition to Kidney Cancer. *Seminars in Oncology*, **43**, 566-574. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.09.001>
- [15] Hakimi, A.A., Reznik, E., Lee, C.H., Creighton, C.J., Brannon, A.R., Luna, A., *et al.* (2016) An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, **29**, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.12.004>
- [16] Icard, P., Shulman, S., Farhat, D., Steyaert, J.M., Alifano, M. and Lincet, H. (2018) How the Warburg Effect Supports Aggressiveness and Drug Resistance of Cancer Cells? *Drug Resistance Updates*, **38**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.03.001>
- [17] Son, J., Lyssiotis, C.A., Ying, H., Wang, X., Hua, S., Ligorio, M., *et al.* (2013) Glutamine Supports Pancreatic Cancer Growth through a KRAS-Regulated Metabolic Pathway. *Nature*, **496**, 101-105. <https://doi.org/10.1038/nature12040>
- [18] Mullen, P.J., Yu, R., Longo, J., Archer, M.C. and Penn, L.Z. (2016) The Interplay between Cell Signalling and the Mevalonate Pathway in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 718-731. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.76>
- [19] Metallo, C.M., Gameiro, P.A., Bell, E.L., Mattaini, K.R., Yang, J., Hiller, K., *et al.* (2011) Reductive Glutamine Metabolism by IDH1 Mediates Lipogenesis under Hypoxia. *Nature*, **481**, 380-384. <https://doi.org/10.1038/nature10602>
- [20] Wang, Y., Bai, C., Ruan, Y., Liu, M., Chu, Q., Qiu, L., *et al.* (2019) Coordinative Metabolism of Glutamine Carbon and Nitrogen in Proliferating Cancer Cells under Hypoxia. *Nature Communications*, **10**, Article No. 201.

- <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08033-9>
- [21] Sandoval, J., Heyn, H., Moran, S., Serra-Musach, J., Pujana, M.A., Bibikova, M., *et al.* (2011) Validation of a DNA Methylation Microarray for 450,000 CpG Sites in the Human Genome. *Epigenetics*, **6**, 692-702. <https://doi.org/10.4161/epi.6.6.16196>
- [22] Shenoy, N., Vallumsetla, N., Zou, Y., Galeas, J.N., Shrivastava, M., Hu, C., *et al.* (2015) Role of DNA Methylation in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **8**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0180-y>
- [23] Sato, Y., Yoshizato, T., Shiraishi, Y., Maekawa, S., Okuno, Y., Kamura, T., *et al.* (2013) Integrated Molecular Analysis of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Nature Genetics*, **45**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/ng.2699>
- [24] Lin, Y.L., Wang, Y.P., Li, H.Z. and Zhang, X. (2017) Aberrant Promoter Methylation of PCDH17 (Protocadherin 17) in Serum and Its Clinical Significance in Renal Cell Carcinoma. *Medical Science Monitor*, **23**, 3318-3323. <https://doi.org/10.12659/msm.902077>
- [25] Jung, M., Ellinger, J., Gevensleben, H., Syring, I., Lüders, C., de Vos, L., *et al.* (2019) Cell-Free SHOX2 DNA Methylation in Blood as a Molecular Staging Parameter for Risk Stratification in Renal Cell Carcinoma Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Clinical Chemistry*, **65**, 559-568. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.297549>
- [26] Berger, S.L. (2002) Histone Modifications in Transcriptional Regulation. *Current Opinion in Genetics & Development*, **12**, 142-148. [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(02\)00279-4](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(02)00279-4)
- [27] Yang, Q., Zhou, Z., Li, L., Lu, R., Hou, G., Huang, C., *et al.* (2025) The NEXT Complex Regulates H3K27me3 Levels to Affect Cancer Progression by Degrading G4/U-Rich lncRNAs. *Nucleic Acids Research*, **53**, gkaf107. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf107>
- [28] Bartel, D.P. (2009) MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*, **136**, 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- [29] Bera, A., Das, F., Ghosh-Choudhury, N., Kasinath, B.S., Abboud, H.E. and Choudhury, G.G. (2014) microRNA-21-induced Dissociation of PDCD4 from Rictor Contributes to Akt- $IKK\beta$ -mTORC1 Axis to Regulate Renal Cancer Cell Invasion. *Experimental Cell Research*, **328**, 99-117. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.06.022>
- [30] Yamada, Y., Nohata, N., Uchida, A., Kato, M., Arai, T., Moriya, S., *et al.* (2020) Replisome Genes Regulation by Antitumor miR-101-5p in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **111**, 1392-1406. <https://doi.org/10.1111/cas.14327>
- [31] Dong, Y., Gao, Y., Xie, T., Liu, H., Zhan, X. and Xu, Y. (2021) miR-101-3p Serves as a Tumor Suppressor for Renal Cell Carcinoma and Inhibits Its Invasion and Metastasis by Targeting EZH2. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 9950749. <https://doi.org/10.1155/2021/9950749>
- [32] Davalos, V., Moutinho, C., Villanueva, A., Boque, R., Silva, P., Carneiro, F., *et al.* (2011) Dynamic Epigenetic Regulation of the microRNA-200 Family Mediates Epithelial and Mesenchymal Transitions in Human Tumorigenesis. *Oncogene*, **31**, 2062-2074. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.383>
- [33] Xiao, J., Feng, S., Wang, X., Long, K., Luo, Y., Wang, Y., *et al.* (2018) Identification of Exosome-Like Nanoparticle-Derived microRNAs from 11 Edible Fruits and Vegetables. *PeerJ*, **6**, e5186. <https://doi.org/10.7717/peerj.5186>
- [34] Hirata, H., Hinoda, Y., Shahryari, V., Deng, G., Nakajima, K., Tabatabai, Z.L., *et al.* (2015) Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Aggressive Renal Cell Carcinoma through Ezh2 and Interacts with miR-205. *Cancer Research*, **75**, 1322-1331. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-2931>
- [35] Chiyomaru, T., Fukuhara, S., Saini, S., Majid, S., Deng, G., Shahryari, V., *et al.* (2014) Long Non-Coding RNA HOTAIR Is Targeted and Regulated by miR-141 in Human Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 12550-12565. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.488593>
- [36] Chevrier, S., Levine, J.H., Zanotelli, V.R.T., Silina, K., Schulz, D., Bacac, M., *et al.* (2017) An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell*, **169**, 736-749.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.016>
- [37] Braun, D.A., Street, K., Burke, K.P., Cookmeyer, D.L., Denize, T., Pedersen, C.B., *et al.* (2021) Progressive Immune Dysfunction with Advancing Disease Stage in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, **39**, 632-648.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.013>
- [38] Pichler, R., Siska, P.J., Tymoszuk, P., Martowicz, A., Untergasser, G., Mayr, R., *et al.* (2023) A Chemokine Network of T Cell Exhaustion and Metabolic Reprogramming in Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1095195. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1095195>
- [39] Fridman, W.H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. and Galon, J. (2012) The Immune Contexture in Human Tumours: Impact on Clinical Outcome. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 298-306. <https://doi.org/10.1038/nrc3245>
- [40] Tian, Y., Wei, Y., Liu, H., Shang, H., Xu, Y., Wu, T., *et al.* (2021) Significance of CD8+ T Cell Infiltration-Related

- Biomarkers and the Corresponding Prediction Model for the Prognosis of Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Aging*, **13**, 22912-22933. <https://doi.org/10.18632/aging.203584>
- [41] Yang, G., Cheng, J., Xu, J., Shen, C., Lu, X., He, C., *et al.* (2024) Metabolic Heterogeneity in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Revealed by Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04848-x>
- [42] Ning, K., Peng, Y., Jiang, Y., Li, Z., Luo, X., Lin, L., *et al.* (2023) Sex Differences in Renal Cell Carcinoma: A Single-Cell Analysis Reveals Exhausted CD8+ T-Cells Highly Infiltrated in Males. *Biology of Sex Differences*, **14**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00540-9>
- [43] Shi, Y., Zhang, Q., Bi, H., Lu, M., Tan, Y., Zou, D., *et al.* (2022) Decoding the Multicellular Ecosystem of Vena Caval Tumor Thrombus in Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Single-Cell RNA Sequencing. *Genome Biology*, **23**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02651-9>
- [44] Cheng, J., Xiao, Y., Peng, T., Zhang, Z., Qin, Y., Wang, Y., *et al.* (2025) ETV7 Limits the Antiviral and Antitumor Efficacy of CD8+ T Cells by Diverting Their Fate toward Exhaustion. *Nature Cancer*, **6**, 338-356. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00892-0>
- [45] Yan, Y., Huang, L., Liu, Y., Yi, M., Chu, Q., Jiao, D., *et al.* (2022) Metabolic Profiles of Regulatory T Cells and Their Adaptations to the Tumor Microenvironment: Implications for Antitumor Immunity. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01322-3>
- [46] Sasidharan Nair, V. and Elkord, E. (2017) Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy: A Focus on T-Regulatory Cells. *Immunology & Cell Biology*, **96**, 21-33. <https://doi.org/10.1111/imcb.1003>
- [47] Imianowski, C.J., Chen, Q., Workman, C.J. and Vignali, D.A.A. (2025) Regulatory T Cells in the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **25**, 703-722. <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00832-9>
- [48] Ma, J., Wu, Y., Ma, L., Yang, X., Zhang, T., Song, G., *et al.* (2024) A Blueprint for Tumor-Infiltrating B Cells across Human Cancers. *Science*, **384**, eadj4857. <https://doi.org/10.1126/science.adj4857>
- [49] Michaud, D., Steward, C.R., Mirlekar, B. and Pylayeva-Gupta, Y. (2020) Regulatory B Cells in Cancer. *Immunological Reviews*, **299**, 74-92. <https://doi.org/10.1111/imr.12939>
- [50] Shi, X., Cheng, X., Jiang, A., Shi, W., Zhu, L., Mou, W., *et al.* (2024) Immune Checkpoints in B Cells: Unlocking New Potentials in Cancer Treatment. *Advanced Science*, **11**, e2403423. <https://doi.org/10.1002/advs.202403423>
- [51] Shen, H., Liu, J., Chen, S., Ma, X., Ying, Y., Li, J., *et al.* (2021) Prognostic Value of Tumor-Associated Macrophages in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 657318. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.657318>
- [52] Xu, L., Zhu, Y., Chen, L., An, H., Zhang, W., Wang, G., *et al.* (2014) Prognostic Value of Diametrically Polarized Tumor-Associated Macrophages in Renal Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 3142-3150. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3601-1>
- [53] Liu, H., Lv, Z., Zhang, G., Yan, Z., Bai, S., Dong, D., *et al.* (2024) Molecular Understanding and Clinical Aspects of Tumor-Associated Macrophages in the Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, 242.
- [54] Xu, J., Ding, L., Mei, J., Hu, Y., Kong, X., Dai, S., *et al.* (2025) Dual Roles and Therapeutic Targeting of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Microenvironments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02325-5>
- [55] Kovaleva, O.V., Samoilova, D.V., Shitova, M.S. and Gratchev, A. (2016) Tumor Associated Macrophages in Kidney Cancer. *Analytical Cellular Pathology*, **2016**, Article ID: 9307549. <https://doi.org/10.1155/2016/9307549>
- [56] Sadhukhan, P. and Seiwert, T.Y. (2023) The Role of Macrophages in the Tumor Microenvironment and Tumor Metabolism. *Seminars in Immunopathology*, **45**, 187-201. <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00988-2>
- [57] Jiang, Y., Nie, D., Hu, Z., Zhang, C., Chang, L., Li, Y., *et al.* (2024) Macrophage-Derived Nanosponges Adsorb Cytokines and Modulate Macrophage Polarization for Renal Cell Carcinoma Immunotherapy. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, e2400303. <https://doi.org/10.1002/adhm.202400303>
- [58] Groth, C., Hu, X., Weber, R., Fleming, V., Altevogt, P., Utikal, J., *et al.* (2018) Immunosuppression Mediated by Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) during Tumour Progression. *British Journal of Cancer*, **120**, 16-25. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0333-1>
- [59] Lin, S., Zhang, X., Huang, G., Cheng, L., Lv, J., Zheng, D., *et al.* (2021) Myeloid-Derived Suppressor Cells Promote Lung Cancer Metastasis by CCL11 to Activate ERK and AKT Signaling and Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Cells. *Oncogene*, **40**, 1476-1489. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01605-4>
- [60] Terrén, I., Orrantia, A., Mikelez-Alonso, I., Vitallé, J., Zenarruzabeitia, O. and Borrego, F. (2020) NK Cell-Based Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article No. 316. <https://doi.org/10.3390/cancers12020316>

- [61] Giraldo, N.A., Becht, E., Pagès, F., Skliris, G., Verkarre, V., Vano, Y., *et al.* (2015) Orchestration and Prognostic Significance of Immune Checkpoints in the Microenvironment of Primary and Metastatic Renal Cell Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 3031-3040. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-2926>
- [62] Remark, R., Alifano, M., Cremer, I., Lupo, A., Dieu-Nosjean, M., Riquet, M., *et al.* (2013) Characteristics and Clinical Impacts of the Immune Environments in Colorectal and Renal Cell Carcinoma Lung Metastases: Influence of Tumor Origin. *Clinical Cancer Research*, **19**, 4079-4091. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-3847>
- [63] Núñez, S.Y., Trotta, A., Regge, M.V., Amarilla, M.S., Secchiari, F., Sierra, J.M., *et al.* (2024) Tumor-Associated Macrophages Impair NK Cell IFN- $\gamma$  Production and Contribute to Tumor Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *European Journal of Immunology*, **54**, e2350878. <https://doi.org/10.1002/eji.202350878>
- [64] Errarte, P., Larrinaga, G. and López, J.I. (2020) The Role of Cancer-Associated Fibroblasts in Renal Cell Carcinoma. An Example of Tumor Modulation through Tumor/Non-Tumor Cell Interactions. *Journal of Advanced Research*, **21**, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.09.004>
- [65] Yang, Y., Qiang, C., Jie, Z., Ce, H., Yan, H., Xiu-bin, L., *et al.* (2025) Exosomes Derived from ccRCC Cells Confers Fibroblasts Activation to Foster Tumor Progression through Warburg Effect by Downregulating PANK3. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02434-8>
- [66] Yang, R., Xie, L., Wang, R., Li, Y., Lu, Y., Liu, B., *et al.* (2025) Integration of Single-Nuclei and Spatial Transcriptomics to Decipher Tumor Phenotype Predictive of Relapse-Free Survival in Wilms Tumor. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1539897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1539897>
- [67] Warli, S.M., Putranyo, I.I. and Laksmi, L.I. (2023) Correlation between Tumor-Associated Collagen Signature and Fibroblast Activation Protein Expression with Prognosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patient. *World Journal of Oncology*, **14**, 145-149. <https://doi.org/10.14740/wjon1564>
- [68] Monteran, L. and Erez, N. (2019) The Dark Side of Fibroblasts: Cancer-Associated Fibroblasts as Mediators of Immunosuppression in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1835. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01835>
- [69] Zhang, X., Meng, T., Cui, S., Liu, D., Pang, Q. and Wang, P. (2022) Roles of Ubiquitination in the Crosstalk between Tumors and the Tumor Microenvironment (Review). *International Journal of Oncology*, **61**, Article No. 84. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5374>
- [70] Galbo, P.M., Zang, X. and Zheng, D. (2021) Molecular Features of Cancer-Associated Fibroblast Subtypes and Their Implication on Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Immunotherapy Resistance. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2636-2647. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4226>
- [71] Zhang, B., Zhang, Z., Gao, J., Lu, S., Pang, R., Li, D., *et al.* (2025) Targeting FAK Improves the Tumor Uptake of Antibody-Drug Conjugates to Strengthen the Anti-Cancer Responses. *iScience*, **28**, Article ID: 111536. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111536>
- [72] Lugano, R., Ramachandran, M. and Dimberg, A. (2019) Tumor Angiogenesis: Causes, Consequences, Challenges and Opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 1745-1770. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
- [73] Varshney, N., Kebede, A.A., Owusu-Dapaah, H., Lather, J., Kaushik, M. and Bhullar, J.S. (2017) A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *Journal of Kidney Cancer and VHL*, **4**, 20-29. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>
- [74] Martínez-Sáez, O., Gajate Borau, P., Alonso-Gordoa, T., Molina-Cerrillo, J. and Grande, E. (2017) Targeting HIF-2  $\alpha$  in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Promising Therapeutic Strategy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **111**, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.013>
- [75] Zhang, J., Lu, T., Lu, S., Ma, S., Han, D., Zhang, K., *et al.* (2023) Single-Cell Analysis of Multiple Cancer Types Reveals Differences in Endothelial Cells between Tumors and Normal Tissues. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **21**, 665-676. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.12.049>
- [76] Schödel, J., Grampp, S., Maher, E.R., Moch, H., Ratcliffe, P.J., Russo, P., *et al.* (2016) Hypoxia, Hypoxia-Inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *European Urology*, **69**, 646-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.007>
- [77] Xie, D., Li, G., Zheng, Z., Zhang, X., Wang, S., Jiang, B., *et al.* (2025) The Molecular Code of Kidney Cancer: A Path of Discovery for Gene Mutation and Precision Therapy. *Molecular Aspects of Medicine*, **101**, Article ID: 101335. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101335>
- [78] Gau, D., Daoud, A., Allen, A., Joy, M., Sagan, A., Lee, S., *et al.* (2023) Vascular Endothelial Profilin-1 Drives a Pro-tumorigenic Tumor Microenvironment and Tumor Progression in Renal Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 105044. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105044>
- [79] Elbanna, M., Orillion, A.R., Damayanti, N.P., Adelaiye-Ogala, R., Shen, L., Miles, K.M., *et al.* (2020) Dual Inhibition of Angiopoietin-Tie2 and MEt Alters the Tumor Microenvironment and Prolongs Survival in a Metastatic Model of Renal Cell Carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 147-156. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-18-1202>
- [80] Majewska, A., Brodaczevska, K., Filipiak-Duliban, A., Kajdasz, A. and Kieda, C. (2022) miRNA Pattern in Hypoxic

- Microenvironment of Kidney Cancer—Role of PTEN. *Biomolecules*, **12**, Article No. 686. <https://doi.org/10.3390/biom12050686>
- [81] Zeng, Q., Mousa, M., Nadukkandy, A.S., Franssens, L., Alnaqbi, H., Alshamsi, F.Y., *et al.* (2023) Understanding Tumour Endothelial Cell Heterogeneity and Function from Single-Cell Omics. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 544-564. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00591-5>
- [82] Lin, H., Fu, L., Li, P., Zhu, J., Xu, Q., Wang, Y., *et al.* (2023) Fatty Acids Metabolism Affects the Therapeutic Effect of Anti-PD-1/PD-L1 in Tumor Immune Microenvironment in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04161-z>
- [83] Petersen, E.V., Chudakova, D.A., Skorova, E.Y., Anikin, V., Reshetov, I.V. and Mynbaev, O.A. (2020) The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 575569. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.575569>
- [84] Zhu, M., Li, W., Dong, X., Yuan, X., Midgley, A.C., Chang, H., *et al.* (2019) *In Vivo* Engineered Extracellular Matrix Scaffolds with Instructive Niches for Oriented Tissue Regeneration. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4620. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12545-3>
- [85] Wang, M., Zhao, Y., Xu, K., Liu, C., Zhong, H., Wu, Y., *et al.* (2025) Cancer-Associated Fibroblasts in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Functional Heterogeneity, Tumor Microenvironment Crosstalk, and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1617968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1617968>
- [86] Mayorca-Guiliani, A.E., Leeming, D.J., Henriksen, K., Mortensen, J.H., Nielsen, S.H., Anstee, Q.M., *et al.* (2025) ECM Formation and Degradation during Fibrosis, Repair, and Regeneration. *NPJ Metabolic Health and Disease*, **3**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00063-4>
- [87] Masuda, H. (2025) Cancer-Associated Fibroblasts in Cancer Drug Resistance and Cancer Progression: A Review. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02566-x>
- [88] Wu, S., Cao, Z., Lu, R., Zhang, Z., Sethi, G. and You, Y. (2025) Interleukin-6 (IL-6)-Associated Tumor Microenvironment Remodelling and Cancer Immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **85**, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.01.001>
- [89] Kajdaniuk, D., Hudy, D., Strzelczyk, J.K., Młynarek, K., Słomian, S., Potyka, A., *et al.* (2023) Transforming Growth Factors  $\beta$  and Their Signaling Pathway in Renal Cell Carcinoma and Peritumoral Space—Transcriptome Analysis. *Clinical and Translational Oncology*, **26**, 1229-1239. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03350-y>
- [90] Zhang, Q. and Sioud, M. (2023) Tumor-associated Macrophage Subsets: Shaping Polarization and Targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 7493. <https://doi.org/10.3390/ijms24087493>
- [91] Peng, K., Fu, Y. and Liang, Y. (2025) Engineering Cytokines for Tumor-Targeting and Selective T Cell Activation. *Trends in Molecular Medicine*, **31**, 373-387. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2025.01.010>
- [92] Zhang, Y., Wang, X., Gu, Y., Liu, T., Zhao, X., Cheng, S., *et al.* (2025) Complement C3 of Tumor-Derived Extracellular Vesicles Promotes Metastasis of RCC via Recruitment of Immunosuppressive Myeloid Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **122**, e2420005122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2420005122>
- [93] Wang, C., Wang, Y., Hong, T., Ye, J., Chu, C., Zuo, L., *et al.* (2020) Targeting a Positive Regulatory Loop in the Tumor-Macrophage Interaction Impairs the Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell Death & Differentiation*, **28**, 932-951. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00626-6>
- [94] Britton, C., Poznansky, M.C. and Reeves, P. (2021) Polyfunctionality of the CXCR4/CXCL12 Axis in Health and Disease: Implications for Therapeutic Interventions in Cancer and Immune-mediated Diseases. *The FASEB Journal*, **35**, e21260. <https://doi.org/10.1096/fj.202001273r>
- [95] Sun, B., Chen, L., Fu, H., Guo, L., Guo, H. and Zhang, N. (2015) Upregulation of RICTOR Gene Transcription by the Proinflammatory Cytokines through NF- $\kappa$ B Pathway Contributes to the Metastasis of Renal Cell Carcinoma. *Tumor Biology*, **37**, 4457-4466. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4296-z>
- [96] Wang, Y., Wang, Y., Liu, B., Gao, X., Li, Y., Li, F., *et al.* (2023) Mapping the Tumor Microenvironment in Clear Cell Renal Carcinoma by Single-Cell Transcriptome Analysis. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article ID: 1207233. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1207233>
- [97] Waibl Polania, J., Hoyt-Miggelbrink, A., Tomaszewski, W.H., Wachsmuth, L.P., Lorrey, S.J., Wilkinson, D.S., *et al.* (2025) Antigen Presentation by Tumor-Associated Macrophages Drives T Cells from a Progenitor Exhaustion State to Terminal Exhaustion. *Immunity*, **58**, 232-246.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.11.026>
- [98] Scott, M.C., Steier, Z., Pierson, M.J., Stolley, J.M., O'Flanagan, S.D., Soerens, A.G., *et al.* (2025) Deep Profiling Deconstructs Features Associated with Memory CD8+ T Cell Tissue Residence. *Immunity*, **58**, 162-181.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.11.007>
- [99] Reina-Campos, M., Monell, A., Ferry, A., Luna, V., Cheung, K.P., Galletti, G., *et al.* (2025) Tissue-Resident Memory CD8 T Cell Diversity Is Spatiotemporally Imprinted. *Nature*, **639**, 483-492.

- <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08466-x>
- [100] Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y. and Yang, R. (2024) Novel Tumor-Associated Macrophage Populations and Subpopulations by Single Cell RNA Sequencing. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1264774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1264774>
- [101] Ferrara, N. and Adamis, A.P. (2016) Ten Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
- [102] Kampan, N.C., Xiang, S.D., McNally, O.M., Stephens, A.N., Quinn, M.A. and Plebanski, M. (2018) Immunotherapeutic Interleukin-6 or Interleukin-6 Receptor Blockade in Cancer: Challenges and Opportunities. *Current Medicinal Chemistry*, **25**, 4785-4806. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170712160621>
- [103] Zhu, Z., Jin, Y., Zhou, J., Chen, F., Chen, M., Gao, Z., *et al.* (2024) PD1/PD-L1 Blockade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanistic Insights, Clinical Efficacy, and Future Perspectives. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02059-y>
- [104] Chennamadhavuni, A., Abushahin, L., Jin, N., Presley, C.J. and Manne, A. (2022) Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 779691. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.779691>
- [105] Palucka, K. and Banchereau, J. (2012) Cancer Immunotherapy via Dendritic Cells. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 265-277. <https://doi.org/10.1038/nrc3258>
- [106] Liao, C., Hu, L. and Zhang, Q. (2024) Von Hippel-Lindau Protein Signalling in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Nature Reviews Urology*, **21**, 662-675. <https://doi.org/10.1038/s41585-024-00876-w>
- [107] Hashmi, F., Mollapour, M., Bratslavsky, G. and Bourboulia, D. (2021) MMPs, Tyrosine Kinase Signaling and Extracellular Matrix Proteolysis in Kidney Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **39**, 316-321. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.034>
- [108] Lin, S., Zheng, L., Lu, Y., Xia, Q., Zhou, P. and Liu, Z. (2020) Comprehensive Analysis on the Expression Levels and Prognostic Values of LOX Family Genes in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **9**, 8624-8638. <https://doi.org/10.1002/cam4.3472>
- [109] Rautiola, J., Lampinen, A., Mirtti, T., Ristimäki, A., Joensuu, H., Bono, P., *et al.* (2016) Association of Angiopoietin-2 and Ki-67 Expression with Vascular Density and Sunitinib Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PLOS ONE*, **11**, e0153745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153745>
- [110] Hasanov, E., Gao, J. and Tannir, N.M. (2020) The Immunotherapy Revolution in Kidney Cancer Treatment: Scientific Rationale and First-Generation Results. *The Cancer Journal*, **26**, 419-431. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000471>
- [111] Voss, M.H. and Motzer, R.J. (2024) Adjuvant Immunotherapy for Kidney Cancer—A New Strategy with New Challenges. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1432-1433. <https://doi.org/10.1056/nejme2402364>
- [112] Kejamurthy, P. and Devi, K.T.R. (2023) Immune Checkpoint Inhibitors and Cancer Immunotherapy by Aptamers: An Overview. *Medical Oncology*, **41**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02267-4>
- [113] Xu, W., Atkins, M.B. and McDermott, D.F. (2020) Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Kidney Cancer. *Nature Reviews Urology*, **17**, 137-150. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0282-3>
- [114] Motzer, R.J., Escudier, B., George, S., Hammers, H.J., Srinivas, S., Tykodi, S.S., *et al.* (2020) 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. *Cancer*, **126**, 4156-4167. <https://doi.org/10.1002/ncr.33033>
- [115] Plimack, E.R., Powles, T., Stus, V., Gafanov, R., Nosov, D., Waddell, T., *et al.* (2023) Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-Month Follow-Up of the Phase 3 KEY-NOTE-426 Study. *European Urology*, **84**, 449-454. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.06.006>
- [116] Bi, K., He, M.X., Bakouny, Z., Kanodia, A., Napolitano, S., Wu, J., *et al.* (2025) Tumor and Immune Reprogramming during Immunotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, **43**, 1177-1179. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.05.009>
- [117] Zhang, Y., Narayanan, S.P., Mannan, R., Raskind, G., Wang, X., Vats, P., *et al.* (2021) Single-Cell Analyses of Renal Cell Cancers Reveal Insights into Tumor Microenvironment, Cell of Origin, and Therapy Response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2103240118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2103240118>
- [118] Roy, A.M. and George, S. (2023) Management of Immune-Mediated Toxicities and Their Implications in the Outcomes of Advanced Kidney Cancer. *Immunotherapy*, **15**, 397-400. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0010>
- [119] Rosellini, M., Marchetti, A., Mollica, V., Rizzo, A., Santoni, M. and Massari, F. (2022) Prognostic and Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Nature Reviews Urology*, **20**, 133-157. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00676-0>

- [120] Mou, W., Deng, Z., Zhu, L., Jiang, A., Lin, A., Xu, L., *et al.* (2025) Intratumoral Mycobiome Heterogeneity Influences the Tumor Microenvironment and Immunotherapy Outcomes in Renal Cell Carcinoma. *Science Advances*, **11**, eadu1727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu1727>
- [121] Chen, Y., Wang, L., Panian, J., Dhanji, S., Derweesh, I., Rose, B., *et al.* (2023) Treatment Landscape of Renal Cell Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1889-1916. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01161-5>
- [122] Tannir, N.M., Albigès, L., McDermott, D.F., Burotto, M., Choueiri, T.K., Hammers, H.J., *et al.* (2024) 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. *Annals of Oncology*, **35**, 1026-1038. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.07.727>
- [123] Li, F., Aljhadali, I.A.M., Zhang, R., Nastiuk, K.L., Krolewski, J.J. and Ling, X. (2021) Kidney Cancer Biomarkers and Targets for Therapeutics: Survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, Hif1 $\alpha$ , Hif2 $\alpha$ , NRF2, MDM2, MDM4, P53, KRAS and AKT in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02026-1>
- [124] Jiang, Q., Braun, D.A., Clauser, K.R., Ramesh, V., Shirole, N.H., Duke-Cohan, J.E., *et al.* (2025) HIF Regulates Multiple Translated Endogenous Retroviruses: Implications for Cancer Immunotherapy. *Cell*, **188**, 1807-1827.e34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.046>
- [125] Yang, J., Butti, R., Cohn, S., Toffessi-Tcheuyap, V., Mal, A., Nguyen, M., *et al.* (2024) Unconventional Mechanism of Action and Resistance to Rapalogs in Renal Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2310793121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2310793121>
- [126] Santagata, S., Rea, G., Bello, A.M., Capiluongo, A., Napolitano, M., Desicato, S., *et al.* (2024) Targeting CXCR4 Impaired T Regulatory Function through PTEN in Renal Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **130**, 2016-2026. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02702-x>
- [127] Alcantara, M.B., Tang, W.S., Wang, D., Kaniowski, D., Kang, E., Dizman, N., *et al.* (2024) Targeting STAT3 in Tumor-Associated Antigen-Presenting Cells as a Strategy for Kidney and Bladder Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1274781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1274781>
- [128] Wang, J., Zhao, W., Zhang, Z., Liu, X., Xie, T., Wang, L., *et al.* (2024) A Journey of Challenges and Victories: A Bibliometric Worldview of Nanomedicine since the 21st Century. *Advanced Materials*, **36**, e2308915. <https://doi.org/10.1002/adma.202308915>
- [129] Mao, X., Wang, G., Wang, Z., Duan, C., Wu, X. and Xu, H. (2023) Theranostic Lipid Nanoparticles for Renal Cell Carcinoma. *Advanced Materials*, **37**, e2306246. <https://doi.org/10.1002/adma.202306246>
- [130] Zhu, H., Sun, H., Dai, J., Hao, J. and Zhou, B. (2024) Chitosan-Based Hydrogels in Cancer Therapy: Drug and Gene Delivery, Stimuli-Responsive Carriers, Phototherapy and Immunotherapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, **282**, Article ID: 137047. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137047>
- [131] Shang, M., Yang, H., Yang, R., Chen, T., Fu, Y., Li, Y., *et al.* (2021) The Folate Cycle Enzyme MTHFD2 Induces Cancer Immune Evasion through PD-L1 Up-Regulation. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1940. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22173-5>
- [132] Basu, A., Au, C., Kommalapati, A., Kandala, H., Sudhaman, S., Mahmood, T., *et al.* (2024) Longitudinal Testing of Circulating Tumor DNA in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO Precision Oncology*, **8**, e2400667. <https://doi.org/10.1200/po-24-00667>
- [133] Chehrizi-Raffle, A., Muddasani, R., Dizman, N., Hsu, J., Meza, L., Zengin, Z.B., *et al.* (2023) Ultrasensitive Circulating Tumor DNA Pilot Study Distinguishes Complete Response and Partial Response with Immunotherapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO Precision Oncology*, **7**, e2200543. <https://doi.org/10.1200/po.22.00543>
- [134] Mahamed, R., Monchusi, B., Penny, C. and Mirza, S. (2025) Cancer-Derived Exosomes: Mediators of Immune Crosstalk and Emerging Targets for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1679934. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1679934>
- [135] Zheng, S., Wang, W., Shen, L., Yao, Y., Xia, W. and Ni, C. (2024) Tumor Battlefield within Inflamed, Excluded or Desert Immune Phenotypes: The Mechanisms and Strategies. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00543-1>
- [136] Zhang, Y. and Brekken, R.A. (2022) Direct and Indirect Regulation of the Tumor Immune Microenvironment by VEGF. *Journal of Leukocyte Biology*, **111**, 1269-1286. <https://doi.org/10.1002/jlb.5ru0222-082r>
- [137] Jiang, X., Xu, Y., Wu, Z., Gan, X., Zhuo, Z. and Peng, G. (2025) Single-Cell Transcriptomics Identifies SOCS3+ Exhausted T Cells as a Biomarker Facilitating Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression. *Clinical and Experimental Medicine*, **26**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01894-7>
- [138] Ishihara, H., Omae, K., Nemoto, Y., Mizoguchi, S., Katsurayama, N., Nakayama, T., *et al.* (2025) Comparison of Real-World Outcomes between Nivolumab plus Ipilimumab and Lenvatinib Plus Pembrolizumab or Nivolumab plus

- Cabozantinib Combination Therapies for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **43**, 598.e1-598.e10. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2025.06.019>
- [139] Zhang, T. and George, D.J. (2021) Immunotherapy and Targeted-Therapy Combinations Mark a New Era of Kidney Cancer Treatment. *Nature Medicine*, **27**, 586-588. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01320-x>
- [140] Choueiri, T.K., Powles, T., Albiges, L., Burotto, M., Szczylik, C., Zurawski, B., *et al.* (2023) Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **388**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212851>
- [141] Motzer, R.J., Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, T.E., *et al.* (2024) Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 1222-1228. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01569>
- [142] 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)
- [143] Choueiri, T.K., Merchan, J.R., Figlin, R., McDermott, D.F., Arrowsmith, E., Michaelson, M.D., *et al.* (2025) Belzutifan plus Cabozantinib as First-Line Treatment for Patients with Advanced Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (LITESPARK-003): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **26**, 64-73. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00649-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00649-1)
- [144] Fiorentino, V., Tralongo, P., Larocca, L.M., Pizzimenti, C., Martini, M. and Pierconti, F. (2023) First-Line ICIs in Renal Cell Carcinoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article ID: 2225386. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2225386>
- [145] Ishihara, H., Fukuda, H., Mizoguchi, Y., Yamashita, M., Aoki, K., Ishiyama, R., *et al.* (2025) Sex Differences in Immunotherapy Outcomes and Tumor-Infiltrating Immune Cell Profiles in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03876-2>
- [146] Brudno, J.N., Maus, M.V. and Hinrichs, C.S. (2024) CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*, **332**, 1924-1935. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.19462>
- [147] Grünwald, V., McKay, R.R., Buchler, T., Eto, M., Park, S.H., Takagi, T., *et al.* (2024) Clinical Outcomes by Baseline Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma Treated with Lenvatinib Plus Pembrolizumab versus Sunitinib: Post Hoc Analysis of the CLEAR Trial. *International Journal of Cancer*, **156**, 1326-1335. <https://doi.org/10.1002/ijc.35288>
- [148] Curry, L. and Soleimani, M. (2024) Belzutifan: A Novel Therapeutic for the Management of Von Hippel-Lindau Disease and Beyond. *Future Oncology*, **20**, 1251-1266. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0679>
- [149] Salgia, N.J., Khan, A., Aubrecht, W.M., Twoey, G.C., Chow, J., Attwood, K., *et al.* (2025) Comprehensive Tumor-Immune Profiling Reveals Mediators of Paradoxical Immune Sensitivity in Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, **43**, 2014-2033.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.07.010>
- [150] Aldin, A., Besiroglu, B., Adams, A., Monsef, I., Piechotta, V., Tomlinson, E., *et al.* (2023) First-Line Therapy for Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD013798. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013798.pub2>
- [151] Lobo, A., Collins, K., Kaushal, S., Acosta, A.M., Akgul, M., Adhya, A.K., *et al.* (2024) Advances, Recognition, and Interpretation of Molecular Heterogeneity among Conventional and Subtype Histology of Urothelial Carcinoma (UC): A Survey among Urologic Pathologists and Comprehensive Review of the Literature. *Histopathology*, **85**, 748-759. <https://doi.org/10.1111/his.15287>
- [152] Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Apolo, A.B., Bourlon, M.T., Shah, A.Y., *et al.* (2024) Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Extended Follow-Up from the Phase III Randomised Checkmate 9ER Trial. *ESMO Open*, **9**, Article ID: 102994. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102994>
- [153] Cheng, P.S.W., Zaccaria, M. and Biffi, G. (2025) Functional Heterogeneity of Fibroblasts in Primary Tumors and Metastases. *Trends in Cancer*, **11**, 135-153. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.11.005>
- [154] Saliby, R.M., Labaki, C., Jammihal, T.R., Xie, W., Sun, M., Shah, V., *et al.* (2024) Impact of Renal Cell Carcinoma Molecular Subtypes on Immunotherapy and Targeted Therapy Outcomes. *Cancer Cell*, **42**, 732-735. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.002>
- [155] Dubrot, J., Lane-Reticker, S.K., Kessler, E.A., Ayer, A., Mishra, G., Wolfe, C.H., *et al.* (2021) *In Vivo* Screens Using a Selective CRISPR Antigen Removal Lentiviral Vector System Reveal Immune Dependencies in Renal Cell Carcinoma. *Immunity*, **54**, 571-585.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.001>