

• 专家论坛 •



章小平, 华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科主任、学科带头人。医学博士, 美国哈佛大学医学院博士后(5 年), 主任医师, 二级教授, 博士生导师。华中科技大学同济医学院泌尿外科研究所所长,《临床泌尿外科杂志》主编, 国家卫健委有突出贡献中青年专家。作为学科带头人带领团队连续 2 年进入复旦专科排名全国第 10, 学科科技量值排名全国第 5。现任中国医师协会泌尿外科分会常务委员、中华医学会泌尿外科分会全国委员、中国抗癌协会男泌尿生殖系肿瘤委员会全国委员、中国医师协会湖北省医师分会会长、湖北省泌尿外科分会副主任委员等学术兼职。承担国家级项目 10 余项, 负责国家科技部重点研发计划项目和国家自然科学基金委重大仪器研发计划各 1 项, 自然面上/青年项目 8 项、教育部新世纪优秀人才计划 1 项和其他省市课题多项, 参加 973 和 863 项目各 1 项。发表 SCI 论文 170 余篇, 获得发明专利 16 项。主编了《泌尿外科手术要点难点及对策》, 作为肾脏疾病篇副主编参编了再版《吴阶平泌尿外科学》, 参编了《全国县级医院系列实用手册》之《外科医生手册》。参与制定的指南和共识 10 余部。曾荣获吴阶平泌尿外科医学奖、湖北省科技进步奖一等奖 1 项、湖北省科技进步奖二等奖 1 项、中华医学奖三等奖 2 项。

局限性及晚期肾癌治疗的新进展

章小平^{1,2} 程功^{1,2}

【摘要】 过去十年, 肾细胞癌的治疗格局已经发生了转变, 包括在辅助治疗中加入免疫检查点抑制剂的联合疗法。随着近年来临床药物试验的开展, 围绕手术、非手术、一线、二线治疗方案仍存在许多争议, 包括转移性疾病的治疗选择和风险评估模型的效用。为了在疾病的所有阶段选择最合适的治疗方式, 临床工作者和科学家需要更加拓宽视野, 例如将目光从 IMDC 风险预后评估模型转移到个性化生物标志物靶点治疗。文本拟对目前肾细胞癌治疗的新进展展开论述, 旨在为局限性及晚期肾癌患者的诊疗工作提供借鉴意义。

【关键词】 肾细胞癌; 手术; 靶向; 免疫

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.001

【中图分类号】 R737.11 **【文献标志码】** C

New progress in the treatment of localized and advanced renal cell carcinoma

ZHANG Xiaoping^{1,2} CHENG Gong^{1,2}

(¹Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Institute of Urologic Surgery, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: ZHANG Xiaoping, E-mail: xzhang@hust.edu.cn

Abstract Over the past decade, the treatment landscape for renal cell carcinoma has shifted, including combination therapies that add immune checkpoint inhibitors to adjuvant therapy. With the development of clinical drug trials in recent years, there are still controversies surrounding surgical, non-surgical, first-line and second-line treatment options, including treatment options for metastatic diseases and the effectiveness of risk assessment models. In order to select the most appropriate treatment at all stages of the disease, clinicians and scientists need to broaden their horizons, such as shifting their focus from IMDC risk and prognosis assessment models to personalized biomarker target therapy. This paper intends to discuss the current new progress in the treatment of renal

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉, 430022)

² 华中科技大学同济医学院泌尿外科研究所

通信作者: 章小平, E-mail: xzhang@hust.edu.cn

引用本文: 章小平, 程功. 局限性及晚期肾癌治疗的新进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(11): 939-943. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.001.

cell carcinoma, aiming to provide reference for the diagnosis and treatment of patients with localized and advanced renal cancer.

Key words renal cell carcinoma; surgery; targeted therapy; immune

过去十年,医学界对肾细胞癌生物学的认识取得了巨大的进步,进而导致治疗选择的改善和生存期的延长。尽管如此,根据国家癌症中心发布的数据,2022 年我国肾癌发病人数为 7.37/万人,死亡人数为 2.40/万人,这表明在改善疾病结果方面仍有未满足的需求。近些年来随着临床研究的开展,局限性及晚期肾癌的治疗方式发生了巨大的改变。除了传统的手术治疗,主动监测、消融可为不同类型的肾癌患者带来生存获益。随着靶向药物的开发和应用,手术联合药物的综合治疗更是为晚期肾癌患者带来了福音。本文拟对目前肾细胞癌治疗的新进展展开论述,旨在为局限性及晚期肾癌患者的诊疗工作提供借鉴意义。

1 局限性肾癌的治疗

1.1 手术治疗

手术切除是局限性肾癌的标准治疗方式,包括保留肾单位的肾部分切除术(partial nephrectomy, PN)和根治性肾切除术(radical nephrectomy, RN)。一项前瞻性随机对照研究表明,<5 cm 肾癌患者行 PN 在癌症特异性生存(cancer specific survival, CSS)方面不劣于 RN^[1]。因此在技术可行的条件下,PN 通常是局限性肾癌首选治疗方案。其他回顾性研究证据表明与 RN 相比,PN 有助于提高肾功能和术后生活质量^[2-3]。

手术可以通过开放、腹腔镜或机器人辅助方法进行,其中腹腔镜(特别是机器人辅助腹腔镜)能有效减少患者术中出血,缩短术后住院时长,加速伤口愈合。淋巴结清扫的作用尚有争议,并且与较长生存期无关。建议在手术时切除临床阳性淋巴结,为分期、预后及术后辅助治疗提供有用的信息^[4]。术前对 cT1a 期肿瘤进行肾脏活检有助于多种治疗方式的选择。考虑到 30% 的 cT1a 期肿瘤是良性病变^[5],所以对低度恶性肾癌患者进行主动监测(active surveillance, AS)也是不错的替代方案^[6]。

1.2 非手术治疗

射频消融、冷冻消融和立体定向消融放疗都可用于治疗局限性肾癌,特别是小肾癌^[7-8]。这些可能适用于手术风险高、体弱、孤肾、肾功能不全或多发双侧肿瘤的患者。在多种情况下,需要进行术前活检确认肾细胞癌恶性度和肿瘤亚型。在过去,对肾肿瘤的穿刺一直不够重视,临床运用也不广泛。主要原因是担心穿刺带来的一些风险,包括出血、脏器损伤、针道肿瘤种植、诊断准确性等。其实,穿

刺所带来的风险是非常小的。非手术治疗方式多适用于 cT1a 期肿瘤,对于偶然发现的小肾癌(<4 cm)和预期寿命有限的患者,可以考虑主动监测。目前非手术治疗的疗效尚无大规模循证学证据支持和随机临床试验报道,建议在治疗前与患者充分讨论风险及临床获益。

1.3 围手术期新辅助治疗

高危肾细胞癌患者存在复发风险,围手术期新辅助治疗仍处于探索阶段,尚无大型 III 期随机试验报道。一项针对肾癌合并癌栓患者的术前 II 期试验显示,阿昔替尼治疗可降低 35% 患者的肿瘤癌栓水平,但没有证据表明新辅助治疗会延长总体生存率(overall survival, OS)^[9]。因此,除临床试验之外暂无文献推荐常规应用新辅助治疗。

1.4 围手术期辅助治疗

KEYNOTE-564 是一项随机对照的 III 期临床试验,评估在中高危或高危肾透明细胞癌患者术后对比使用帕博利珠单抗和安慰剂的效果差异^[10]。平均 57.2 个月随访后,与安慰剂组比较,帕博利珠单抗组的 OS($HR=0.62, 95\%CI:0.44\sim0.87$)和无病生存率(disease-free survival, DFS)($HR=0.72, 95\%CI:0.59\sim0.87$)得到改善。这是首例在肾癌患者术后证明有生存益处的辅助治疗,推荐术后 12 周内开始辅助治疗,治疗周期最多持续 1 年。其他关于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibition, ICI)的探索性临床研究项目在围手术期辅助治疗的试验未能显示出 DFS 或 OS 获益^[11-12]。靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)对肾癌术后辅助治疗暂无优势,因此不作为常规推荐^[13-16]。

2 转移性肾癌的治疗

2.1 原发灶减瘤术和转移灶切除术

转移性肾细胞癌进行减瘤性肾切除术的最初证据是在以干扰素(interferon, IFN)为基础的免疫治疗时代开展的。2 项随机对照试验发现,将减瘤性肾切除术与 IFN 免疫治疗相结合,与单独使用 IFN 免疫治疗相比,可以提高生存率^[17]。目前不推荐单独进行减瘤性肾切除术(除非患者合并严重血尿和腹痛),而是把减瘤手术作为全身系统的一部分^[18]。在减瘤性肾切除术前,推荐多学科联合会诊讨论。转移性肾癌患者行转移灶切除的生存获益证据不足,现有的临床数据存在较高异质性,

且有很高的偏倚风险。如果原发肿瘤和转移灶完全切除后达到无疾病状态(no evidence of disease, NED),进一步使用帕博利珠单抗术后辅助治疗,DFS和OS获益明显^[19]。多发转移灶或快速进展的晚期肾癌患者不建议手术治疗。寡转移性晚期肾癌患者可考虑立体定向消融放疗^[20],无论患者是否在同步进行全身系统治疗。

2.2 转移性肾癌的一线系统用药

PD-1 抑制剂联合 VEGFR 靶向治疗或联合细胞毒性 T 细胞抗原 4(CTLA-4)抑制剂,能显著提高晚期肾透明细胞癌患者 OS,也是当前标准的一线治疗方案^[21-24]。伊匹单抗-纳武利尤单抗(CheckMate214)、阿西替尼-帕博利珠单抗(KEY-NOTE-426)、卡博替尼-纳武利尤单抗(CheckMate 9ER)和仑伐替尼-帕博利珠单抗(CLEAR)的生存率,与舒尼替尼相比都得到改善。国际转移性肾细胞癌数据库联盟(international metastatic renal cell carcinoma database consortium, IMDC)评分被用于评估一线和二线治疗中肾透明细胞癌和非透明细胞癌组织学的预后^[25]。COSMIC-313 的Ⅲ期临床试验探索了伊匹单抗+纳武利尤单抗+卡博替尼与伊匹单抗+纳武利尤单抗+安慰剂的疗效差异,入组群体为既往未经治疗的 IMDC 中危或高危组晚期肾透明细胞癌患者^[21]。三联疗法改善了无进展生存期(progression free survival, PFS),但在预先规定的中期分析中,OS 没有显著差异。由于三联药物毒性增加且 OS 获益不明显,在出现更好的三联方案之前不建议使用目前的三联疗法。

对于有禁忌证不能接受 ICI 基础联合治疗的患者,或者当 ICI 基础治疗不可用时,单一药物 VEGF-TKI 仍然是标准治疗方案^[26]。帕唑帕尼在疗效上不逊于舒尼替尼,因此两者可作为所有 IMDC 风险组患者的药物^[27]。Ⅱ期临床试验 CABO-SUN 纳入既往未经治疗的 IMDC 中危或高危组患者,通过比较卡博替尼与舒尼替尼疗效,发现 PFS 有改善(OS 无意义),推荐卡博替尼用于中高危患者的替代药物治疗^[28]。VEGF/PD-1 联合疗法在疾病初始阶段即可控制病情进展且 PFS 获益。VEGF-TKI 长期使用存在药物毒性,可选择 ICI 单抗轮替治疗。单抗治疗起效慢,但药效时间长,可以减少 TKI 药物毒副作用。如果转移性肾癌患者术后辅助 ICI 治疗 1 年内出现了复发,需要换用 VEGF-TKI 药物。ICI 单抗辅助治疗超过 1 年后复发,则考虑其他一线药物。

对于 IMDC 低危组转移性肾细胞癌患者,特别是肿瘤生长缓慢、患者无症状、瘤体负荷低或对全身系统治疗耐受性有顾虑的患者,可以选择主动监

测^[29]。鉴于所有 ICI 单药治疗与舒尼替尼相比没有明确的生存获益,因此基于 ICI 单抗的联合疗法(包括 VEGF+ICI 单抗、2 种 ICI 单抗)或单药 VEGF-TKI 药物都是可接受的选择^[30]。

2.3 转移性肾癌的二线系统用药

索拉非尼、舒尼替尼和培唑帕尼这 3 种药物,在转移性肾细胞癌的一线治疗中,均取得了不错的治疗效果。有文献报道上述一线药物在基于 ICI 单抗序贯治疗后作为二线治疗药物有一定疗效,但研究样本量较少,结果存在异质性^[31-33]。在患者接受免疫和 VEGF 治疗后出现疾病进展,使用 Belzutifan(HIF2 α 抑制剂)相较依维莫司更具 PFS 优势(HR=0.75, 95%CI:0.63~0.90)^[34]。Von Hippel-Lindau 疾病患者没有 VHL 肿瘤抑制基因, HIF 蛋白蓄积会造成血管异常生成和肿瘤增殖。Belzutifan 在减少 VHL 相关原发性肾肿瘤手术次数的同时,保护患者的肾功能^[35-38]。但目前关于 Belzutifan 和 VEGF-TKI 作为二线药物的优劣尚无定论。

Ⅲ期随机对照试验 CONTACT-03 纳入了 ICI 一线治疗后疾病进展的患者,通过对比阿替利珠单抗联合卡博替尼与单用卡博替尼,发现联合疗法未能取得生存获益,但药物毒副作用增加。因此在一线 ICI 治疗后,二线继续尝试 ICI 药物似乎无效,应该避免^[39]。

既往 VEGF-TKI 单药治疗后疾病进展的患者,再次接受纳武利尤单抗治疗,其 OS、PFS 和总体药物反应率相较于依维莫司组患者有改善,尤其对 IMDC 低风险组患者更明显^[40-41],值得推荐。

3 肾细胞癌未来研究方向

早期肾细胞癌:早期诊断早期治疗仍然提高肾癌最确切的手段。寻找早期诊断肿瘤标志物是一个重要的方向。在治疗上如何获得更好的肿瘤控制与保护肾功能技术也是研究的另一个重要方向。

局部晚期或转移性肾细胞癌:随着近 2 年帕博利珠单抗辅助治疗获批,围绕新辅助和辅助治疗的方案层出不穷。考虑到辅助治疗受试者的选择存在争议,循环肿瘤 DNA(circulating tumour, ctDNA)或甲基化 DNA 可以作为个体化风险评估的生物标志物。IMDC 预后分类系统是基于 VEGF 靶向疗法开发的预测工具,它对 ICI 治疗的预测价值尚不确定。考虑到 IMDC 分类系统不能直接反映肾癌进展的生物学过程,未来晚期肿瘤治疗有必要转向以生物标志物为重点的个性化诊疗方案。如何针对肾癌开发新的治疗药物,特别除 PD-1/PD-L1 和血管生成之外的新型靶向药物,可能是未来个性化靶免联合治疗探索的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2011, 59(4): 543-552.
- [2] Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy[J]. Cancer, 2008, 112(3): 511-520.
- [3] Delahunt B, Eble JN, Samaratunga H, et al. Staging of renal cell carcinoma: current progress and potential advances[J]. Pathology, 2021, 53(1): 120-128.
- [4] Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BJU Int, 2018, 121(5): 684-698.
- [5] Breen DJ, King AJ, Patel N, et al. Image-guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: three-and 5-year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma [J]. Radiology, 2018, 289(2): 554-561.
- [6] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials[J]. Cancer, 2003, 97(7): 1663-1671.
- [7] Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, et al. The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(6): 958-969.
- [8] Zhou WH, Herwald SE, McCarthy C, et al. Radiofrequency ablation, cryoablation, and microwave ablation for T1a renal cell carcinoma: a comparative evaluation of therapeutic and renal function outcomes[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(7): 1035-1042.
- [9] Stewart GD, Welsh SJ, Ursprung S, et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA) [J]. Br J Cancer, 2022, 127(6): 1051-1060.
- [10] Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(9): 1133-1144.
- [11] Motzer RJ, Russo P, Gruenewald V, et al. LBA4 adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO + IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1430.
- [12] 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.
- [13] Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results[J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 62-68.
- [14] Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1249-1252.
- [15] Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(34): 4064-4075.
- [16] Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(12): 2371-2378.
- [17] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis[J]. J Urol, 2004, 171(3): 1071-1076.
- [18] Larcher A, Fallara G, Rosiello G, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic patients with signs or symptoms: implications for renal cell carcinoma guidelines[J]. Eur Urol, 2020, 78(3): 321-326.
- [19] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6_suppl): 290.
- [20] Siva S, Bressel M, Wood ST, et al. Stereotactic radiotherapy and short-course pembrolizumab for oligo-metastatic renal cell carcinoma-the RAPPORT trial [J]. Eur Urol, 2022, 81(4): 364-372.
- [21] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1563-1573.
- [22] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(14): 1289-1300.

- [23] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (9): 829-841.
- [24] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (14):1277-1290.
- [25] Ko JJ, Xie WL, Kroeger N, et al. The international metastatic renal cell carcinoma database consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):293-300.
- [26] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1965-1971.
- [27] Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10):2107-2113.
- [28] Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 94:115-125.
- [29] Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1317-1324.
- [30] 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.
- [31] Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10):1386-1394.
- [32] Albiges L, Schmidinger M, Taguieva-Pioger N, et al. CaboPoint: a phase II study of cabozantinib as second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2022, 18 (8): 915-926.
- [33] Powles TB, Oudard S, Grünwald V, et al. 718P A phase II study of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving pazopanib after previous checkpoint inhibitor treatment [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S564.
- [34] Albiges L, Rini BI, Peltola K, et al. LBA88 belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): randomized open-label phase III LITESPARK-005 study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1329-S1330.
- [35] Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von hippel-lindau disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22):2036-2046.
- [36] Neth BJ, Webb MJ, White J, et al. Belzutifan in adults with VHL-associated central nervous system hemangioblastoma: a single-center experience [J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(1):239-247.
- [37] Dhawan A, Peereboom DM, Stevens GH. First clinical experience with belzutifan in von Hippel-Lindau disease associated CNS hemangioblastoma [J]. *CNS Oncol*, 2022, 11(3):CNS91.
- [38] Srinivasan R, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. LBA69 belzutifan, a HIF-2 α inhibitor, for von hippel-lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase II LITESPARK-004 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S1433-S1434.
- [39] Tannir NM, Agarwal N, Porta C, et al. Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: the CANTATA randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(10):1411-1418.
- [40] 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.
- [41] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813.

(收稿日期:2024-10-14)