· 疑难/罕见病例分析 ·

晚期透明细胞肾细胞癌患者接受贝莫苏拜单抗联合安罗替尼治疗获得长期生存1例

田惠春[1*],张佳冉[2*],李 娟[1△]
(1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所泌尿肿瘤内科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142; 2. 北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科,北京 100191)

[摘 要] 透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)是肾细胞癌最常见的病理类型,国际转移性肾癌数据库联盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium,IMDC)中高危患者,尤其伴多器官转移者预后较差。本文报道1例IMDC高危晚期ccRCC患者,男性,65岁,行右肾癌根治术后短期内出现肺、肝及骨多发转移,伴贫血、中性粒细胞及血小板升高,IMDC评分5分。患者接受贝莫苏拜单抗联合安罗替尼一线治疗,治疗6周后影像学评估即达到部分缓解(partial response,PR),后续多次复查持续维持PR,肿瘤总体缩小约48%,临床症状明显改善。治疗过程中患者出现进行性蛋白尿,经安罗替尼逐步减量后仍反复出现,最终停用靶向治疗后蛋白尿明显缓解。停用安罗替尼后患者继续接受贝莫苏拜单抗单药维持治疗,疾病持续维持深度缓解。治疗约3年后患者出现血肌酐升高,最高达228 μmol/L,综合考虑肾损伤及疾病稳定状态后停用免疫治疗。此后未再接受抗肿瘤治疗,直至2024年9月疾病进展并死亡,总生存期达44个月。本病例提示,在IMDC高危晚期ccRCC患者中,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼可实现快速且持久的抗肿瘤效应,对联合治疗敏感的患者,在发生不可耐受不良反应时停用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs),并转为免疫单药维持治疗,仍可能获得长期疾病控制,其机制可能与抗血管生成治疗诱导的肿瘤免疫微环境重塑及免疫记忆效应有关。本病例同时提示,在靶向联合免疫治疗过程中应重视肾毒性监测,并进行个体化治疗调整。

[关键词] 肾透明细胞癌;免疫治疗;靶向治疗
[中图分类号] R737.11 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2026)04-0865-07
doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2026.04.026

Long-term survival achieved with benmelstobart plus anlotinib in a patient with advanced clear cell renal cell carcinoma: A case report

TIAN Huichun[1*], ZHANG Jiaran[2*], LI Juan[1△]
[1. Department of Genitourinary Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China; 2. Department of Medical Oncology and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China]

SUMMARY Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is the most common histological subtype of renal cell carcinoma. Patients classified as intermediate- or poor-risk according to the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), particularly those with multiple organ metastases, generally have an unfavorable prognosis. Here, we report a case of advanced ccRCC in an IMDC poor-risk patient who achieved an unexpectedly prolonged survival with combination therapy followed by maintenance immunotherapy. A 65-year-old male developed multiple metastases involving the lungs, liver, and bone shortly after undergoing radical nephrectomy for right-sided renal cancer. Laboratory findings revealed anemia, neutrophilia, and thrombocytosis, and the IMDC score was 5, indicating poor-risk disease. The patient received first-line treatment with the programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor benmelstobart in combination with the multi-target tyrosine kinase inhibitors (TKIs) anlotinib. After 6 weeks of therapy, radiological evaluation demonstrated a partial response (PR), with an overall tumor reduction of approximately 48%. Subsequent imaging assessments confirmed a durable PR, accompanied by significant improvement in clinical symptoms and performance status. During treatment, the patient developed progressive proteinuria, with a maximum 24-hour urinary protein level of 5.18 g. Despite stepwise dose reduction of anlotinib, proteinuria recurred, necessitating discontinuation of the TKIs. Following cessation of anlotinib, the patient continued benmelstobart monotherapy as maintenance therapy

基金项目:CAPTRA-STAR科研基金项目(KY202502055) Supported by the CAPTRA-STAR Research Foundation (KY202502055)
△ Corresponding author's e-mail, lijuan2021@pku.edu.cn
* These authors contributed equally to this work
网络出版时间:2026-05-19 17:47:27 **网络出版地址**:http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20260519.0939.002.html

and maintained sustained deep remission. After approximately 3 years of treatment, serum creatinine levels gradually increased, reaching a peak of 228 μmol/L. Considering the possibility of treatment-related renal toxicity and the durable disease control achieved, immunotherapy was subsequently discontinued. No further antitumor treatment was administered. The patient eventually experienced disease progression and died in September 2024, with an overall survival of 44 months. This case suggests that the combination of benmelstobart and anlotinib can induce rapid and durable antitumor responses in patients with IMDC poor-risk advanced ccRCC. Notably, in patients who respond well to combination therapy, discontinuation of TKIs due to intolerable adverse events followed by maintenance immunotherapy may still provide long-term disease control. This sustained benefit may be associated with tumor microenvironment remodeling and the establishment of immunological memory induced by anti-angiogenic therapy. Furthermore, this case highlights the importance of vigilant monitoring of renal toxicity and individualized treatment adjustment during combined targeted therapy and immunotherapy.
KEY WORDS Clear cell renal cell carcinoma; Immunotherapy; Targeted therapy

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)是成人常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,占成人恶性肿瘤的2%~3%,其发病率在全球范围内持续上升,透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)为其最主要的病理亚型,占80%~90%[1-2]。过去20年间,RCC治疗经历了从细胞因子治疗到靶向治疗、再到免疫联合治疗的重大转变[3]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的联合策略显著改善了晚期RCC患者的长期生存时间。

1 病例资料

患者男性,65岁,2020年4月初无明显诱因出现全程无痛肉眼血尿,无腰痛、发热等伴随症状,当地医院腹盆CT提示右肾占位并侵犯右肾筋膜,同时发现双肺多发结节,考虑转移可能。2020年4月19日患者于当地医院行右肾根治性切除术,术中见右肾中部实性肿物,大小7.0 cm×5.5 cm。术后病理提示ccRCC,世界卫生组织/国际泌尿病理学会分级(World Health Organization/International Society of Urological Pathology, WHO/ISUP)Ⅱ级,可见脉管内癌栓形成,输尿管及血管断端未见残余癌。患者未接受辅助治疗,术后未定期复查,2020年10月起逐渐出现食欲减退、消瘦、乏力,体重2个月减轻约15 kg。

2020年12月9日患者复查胸腹CT提示双肺多发转移灶及主动脉弓旁多发淋巴结转移(图1),随后患者就诊于北京大学肿瘤医院行进一步评估,胸部CT提示双肺多发转移结节,最大约14 mm×13 mm,并伴纵隔及双肺门淋巴结肿大,最大约26 mm×16 mm。腹盆CT提示腹膜后术区多发强化结节灶,最大约21 mm×13 mm,同时发现多发肝转移灶,部分融合,最大约64 mm×56 mm,并伴后腹膜软组织增厚。骨扫描提示左侧第4后肋及右骶髂关节骨转移。

实验室检查提示:白细胞13.9×10⁹/L,中性粒细胞11.8×10⁹/L,血红蛋白101 g/L,血小板365×10⁹/L,血钙2.36 mmol/L,肌酐114 μmol/L,血钾4.96 mmol/L,血钠125 mmol/L,乳酸脱氢酶191 U/L。

病理会诊结果显示:ccRCC,肿瘤侵及肾周脂肪组织,并可见脉管癌栓形成。根据国际转移性肾癌数据库联盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium,IMDC)危险分层标准,患者存在确诊至系统治疗时间<1年、贫血、血小板升高、中性粒细胞升高、卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)<80分的危险因素,总评分为5分,属于IMDC高危人群。

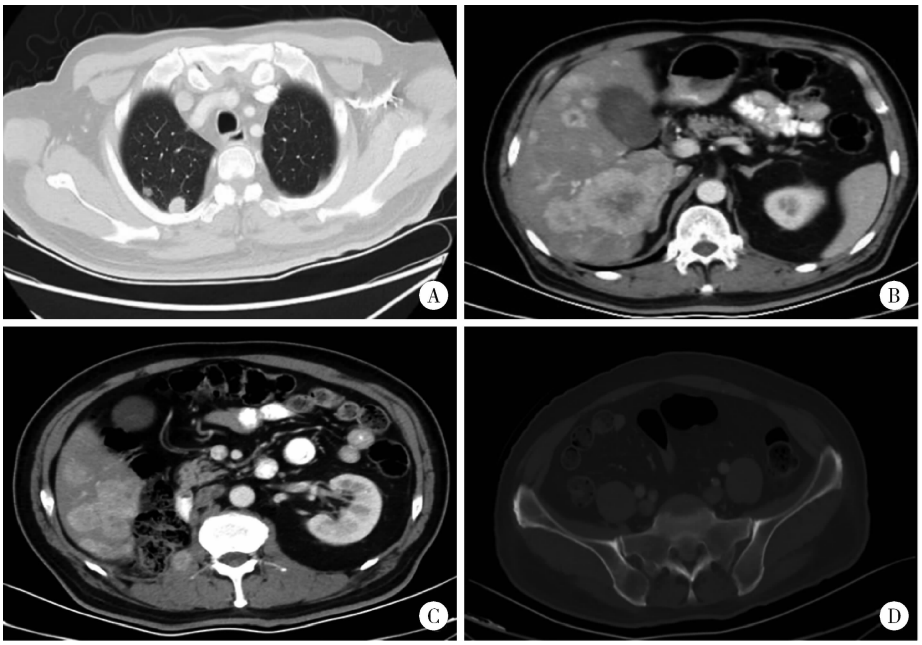
结合以上辅助检查,患者明确诊断为右ccRCC术后复发伴多器官转移(pT3N0M1,Ⅳ期),IMDC评分为5分,危险分层为高危。

经综合评估,患者符合北京大学肿瘤医院泌尿肿瘤内科牵头开展的"TQB2450(贝莫苏拜单抗)联合安罗替尼对比舒尼替尼一线治疗晚期肾细胞癌随机、开放、多中心Ⅲ期临床试验(ETER100研究)"入组条件,患者成功入组并随机分配至贝莫苏拜单抗联合安罗替尼治疗组。

患者于2021年1月12日开始接受治疗,具体方案为:安罗替尼12 mg,每日一次,连续服药2周,停药1周;联合贝莫苏拜单抗1 200 mg,每3周一次。按照研究方案,治疗前60周每6周进行一次影像学评估,其后每12周评估一次。

治疗6周后首次影像学评估显示双肺多发转移灶明显缩小,纵隔及肺门淋巴结缩小,腹膜后及术区转移结节缩小并强化减低,肝转移灶明显缩小(图2)。根据《实体肿瘤临床疗效评价标准1.1版》(Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST 1.1)评估,综合评效为部分缓解(partial response,PR),并且患者食欲及体力状态较前明显好

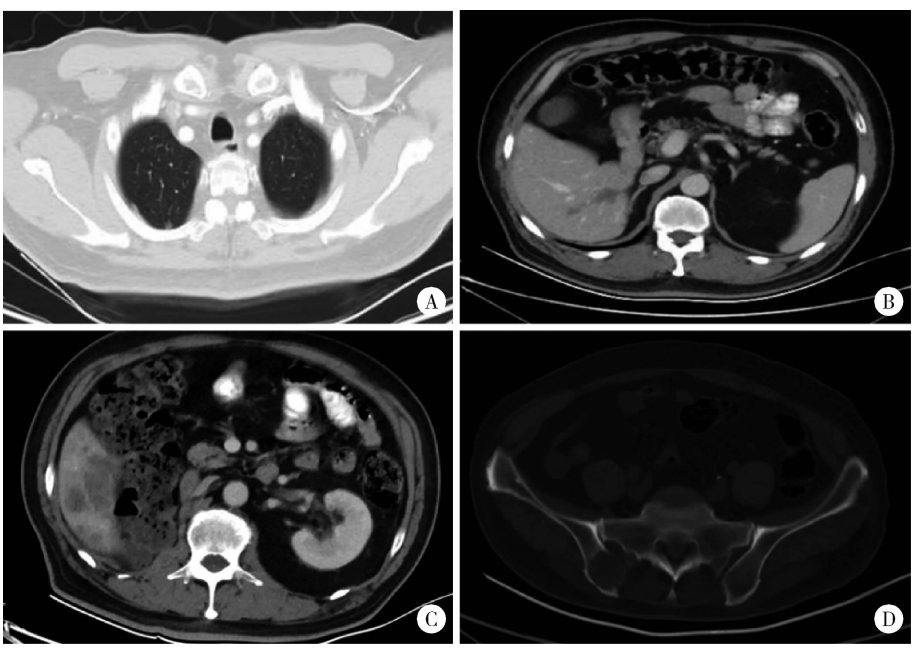
转。6 周评估效果时实验室检查提示:白细胞 7.2 × 10^9/L,中性粒细胞 5.1 × 10^9/L,血红蛋白 126 g/L,血小板 274 × 10^9/L,血钙 2.08 mmol/L,肌酐 116 μmol/L,血钾 4.03 mmol/L,血钠 137 mmol/L,乳酸脱氢酶 247 U/L。患者初诊时合并的中性粒细胞升高、贫血、血小板升高等副瘤综合征亦有好转。



A, multiple bilateral pulmonary metastases (largest 14 mm × 13 mm); B, multiple hepatic lesions with enhancement, partially confluent (largest 64 mm × 56 mm); C, right psoas metastasis (21 mm × 13 mm); D, osteolytic lesion in the right iliac bone, consistent with metastasis.

图 1　治疗前基线胸部及腹盆 CT

Figure 1　Baseline chest and abdominopelvic CT before treatment



A, bilateral pulmonary metastases decreased in size (largest 11 mm × 9 mm); B, hepatic lesions reduced in size with decreased enhancement (largest 58 mm × 54 mm); C, right psoas metastasis decreased (16 mm × 8 mm); D, osteolytic lesion in the right iliac bone increased in size.

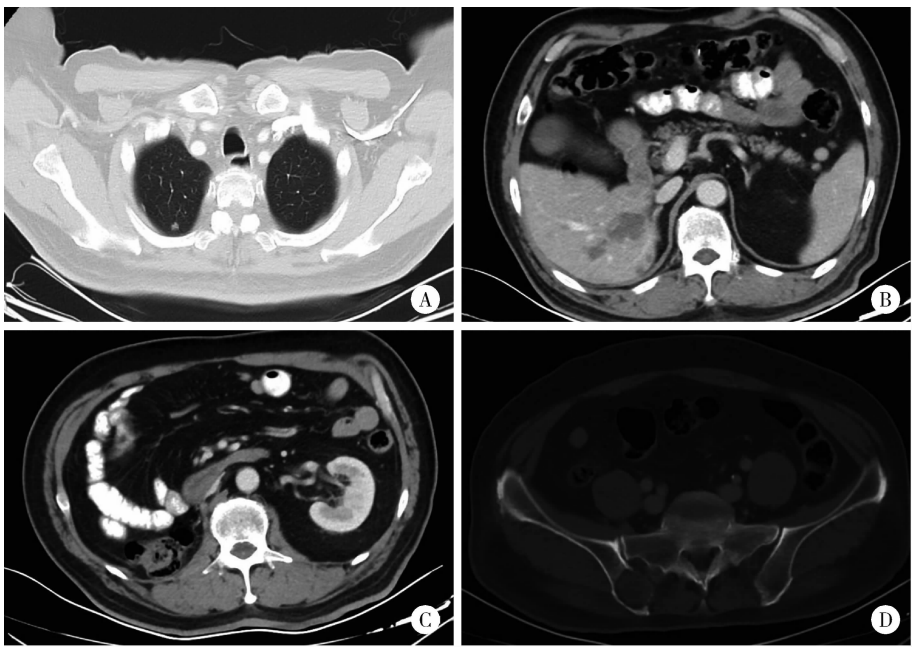
图 2　治疗 6 周后胸部及腹盆 CT

Figure 2　Chest and abdominopelvic CT at 6 weeks after treatment

此后患者在治疗后 12 周及 24 周的影像学评估均维持 PR,肿瘤总体缩小约 48%(图 3、4)。

治疗过程中患者出现蛋白尿相关不良反应。治疗 12 周时 24 小时尿蛋白定量为 4.37 g,评估为《不

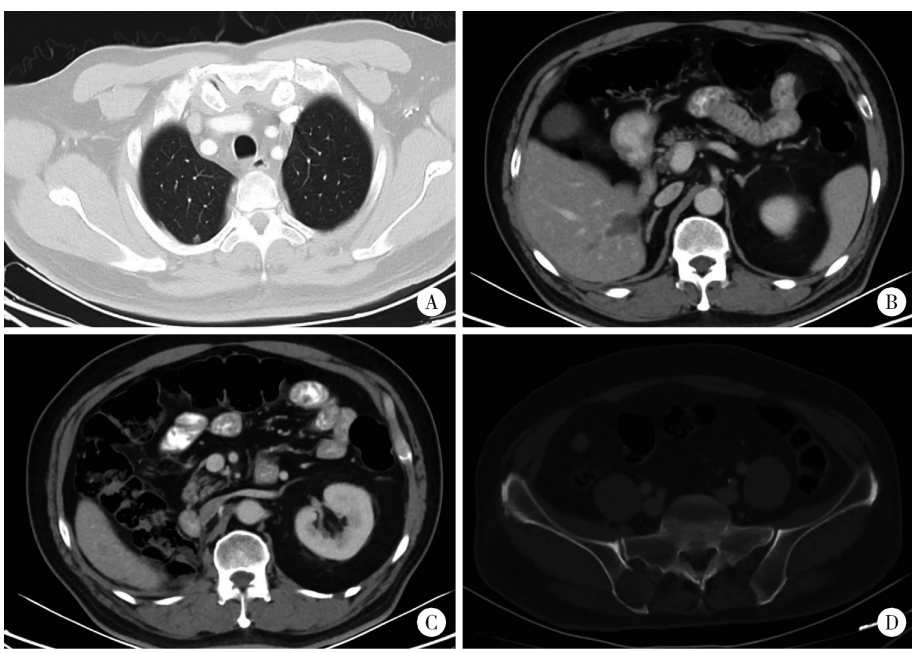
良事件通用术语标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE) 3 级蛋白尿,考虑与安罗替尼可能有关,依据研究方案将安罗替尼剂量下调至 10 mg。治疗 28 周时再次出现 3 级蛋白尿,24 小时尿蛋白为 4.06 g,安罗替尼进一步减量至 8 mg。治疗 42 周时 24 小时尿蛋白定量升至 5.18 g,遂永久停用安罗替尼。停药后患者蛋白尿逐渐缓解并维持在CTCAE 1 级水平。



A, bilateral pulmonary metastases further decreased (largest 6 mm × 5 mm); B, hepatic lesions further reduced with decreased enhancement (largest 33 mm × 23 mm); C, right psoas-adjacent lesion measuring 11 mm × 6 mm; D, osteolytic lesion in the right iliac bone remained stable.

图 3 治疗 12 周后复查胸部及腹盆 CT

Figure 3 Chest and abdominopelvic CT at 12 weeks after treatment



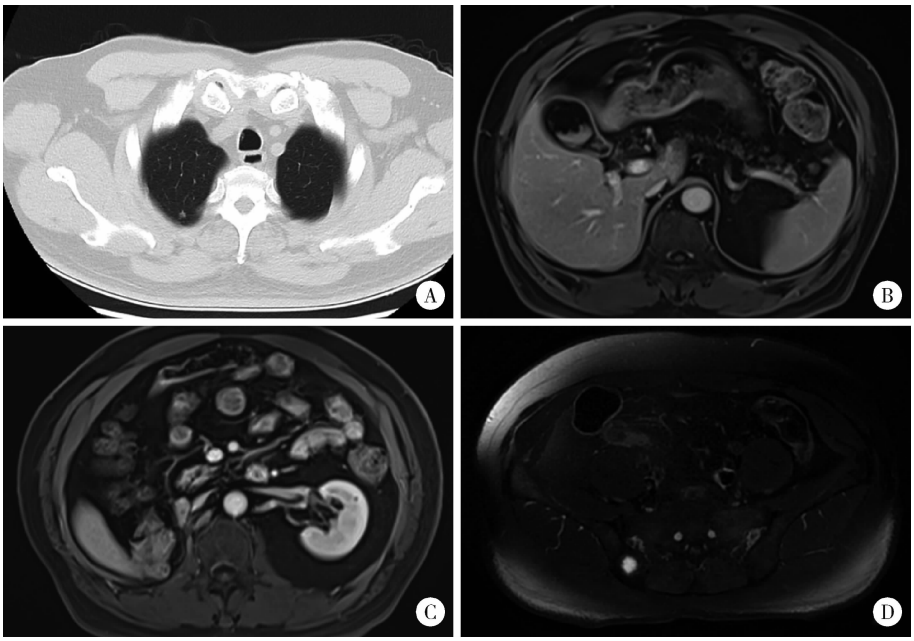
A, bilateral pulmonary metastases remained stable, with the largest 6 mm × 5 mm; B, hepatic lesions partly stable, with the largest 33 mm × 23 mm, with some lesions further decreased from 18 mm × 14 mm to 16 mm × 9 mm; C, right psoas-adjacent lesion remained stable; D, osteolytic lesion in the right iliac bone remained stable.

图 4 治疗 24 周后复查胸部及腹盆 CT

Figure 4 Chest and abdominopelvic CT at 24 weeks after treatment

停用 TKIs 后患者继续接受贝莫苏拜单抗维持治疗,并持续维持 PR。2023 年 10 月,患者治疗中

血肌酐逐渐升高为 180 ~ 228 μmol/L,考虑患者肌酐升高与安罗替尼及贝莫苏拜单抗均可能有关,鉴于免疫治疗已持续约 3 年,且在 2023 年 10 月肿瘤持续维持 PR(图 5),经综合评估疗效与安全性,并与患者及家属进行充分沟通后停止免疫治疗,此后患者未再接受其他抗肿瘤治疗。



A, bilateral pulmonary metastases remained stable, with the largest lesion measuring 6 mm × 5 mm; B, hepatic lesions remained stable, with the largest lesion measuring 33 mm × 23 mm; C, right psoas-adjacent lesion remained stable; D, osteolytic lesion in the right iliac bone remained stable. PR, partial response.

图 5　2023 年 10 月末次复查胸部 CT 及腹盆磁共振成像,维持 PR 状态

Figure 5　Chest CT and abdominopelvic MRI at last follow-up in October 2023, the patient maintained PR

2024 年 8 月患者出现乏力、食欲减退,2024 年 9 月当地复查 CT 提示:双肺转移明显进展,最大约 5.5 cm × 1.4 cm,双侧胸腔积液,右侧髂骨及髋臼低密度灶,左肾周围多发肿大淋巴结。于当地医院对症治疗后乏力、纳差仍持续加重,最终患者于 2024 年 9 月 16 日死亡,总生存期达到 44 个月。

2　分析与讨论

2.1　IMDC 中高危 RCC 的治疗

本病例具有多个典型临床特征值得关注:首先,患者初诊即存在肺、肝及骨多器官转移,IMDC 评分 5 分,属于高危高瘤负荷人群,既往临床实践当中,IMDC 高危患者,尤其伴有肝转移的患者预后较差,预计总生存期短。然而,本例患者在接受贝莫苏拜单抗联合安罗替尼治疗后迅速获得影像学缓解,并维持长期深度稳定缓解,最终获得超过 3 年的总生存期,提示该治疗方案在部分高危患者中有显著的临床获益。近年来,晚期 ccRCC 的一线治疗策略经历了根本性变化,多项国外Ⅲ期研究已确立免疫联合抗血管生成治疗在晚期 ccRCC 中的重要地位。既往 KEYNOTE-426[4]、CheckMate-9ER[5] 及 CLEAR[6] 研究均显示,该联合治疗模式能够显著改善晚期 ccRCC 患者的无进展生存期及总生存期,尤其在 IMDC 中高危患者亚组中具有更加显著的优势。因此,免疫联合 TKIs 治疗逐渐成为晚期 ccRCC 一线治疗的标准模式。

随着我国原创免疫联合方案的不断发展,国产免疫治疗组合也逐渐在晚期 ccRCC 治疗中发挥重要作用。继 2024 年 RENOTORCH 研究(特瑞普利单抗联合阿昔替尼)取得阳性结果后[7],我国晚期 ccRCC 治疗正式进入免疫联合治疗时代,ETER100 研究(安罗替尼联合贝莫苏拜单抗)进一步推进了国产免疫联合方案在晚期肾癌治疗中的核心地位。

ETER100 研究是一项国内开展的多中心Ⅲ期临床试验[8],该研究对比安罗替尼联合贝莫苏拜单抗与舒尼替尼单药在未接受系统治疗的晚期或不可切除 ccRCC 患者中的疗效,结果显示,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗治疗组的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)达到 19.0 个月,而单药组为 9.8 个月 ($HR = 0.53$, $P < 0.000\ 1$)。在 IMDC 中高危患者亚组中,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗治疗组的中位 PFS 为 17.0 个月,显著优于舒尼替尼单药的 9.7 个月($HR = 0.55$, $P < 0.000\ 1$),客观反应率(objective response rate, ORR)分别为 72% 与

25%。该研究证实抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)-TKIs 药物与免疫联合方案的卓越疗效与可控的安全性。本例患者在接受贝莫苏拜单抗联合安罗替尼治疗后迅速获得肿瘤缓解,并长期维持 PR 状态,其持续缓解时间甚至超过了整体临床研究中[8]报道的中位 PFS,最终获得 44 个月的总体生存期。这一结果从个体层面进一步支持了临床试验数据,也为国产免疫联合方案在 IMDC 高危人群中的真实世界疗效提供了重要补充证据。目前,《2025 年版中国临床肿瘤学会肾癌诊疗指南》已将安罗替尼联合贝莫苏拜单抗列为 IMDC 中高危晚期 ccRCC 患者一线治疗的Ⅰ级推荐方案。2025 年 5 月,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗正式获得国家药品监督管理局批准用于晚期 ccRCC 一线治疗,标志着这一中国原创免疫联合方案正式进入临床实践。

2.2 程序性死亡配体 1 抑制剂在 ccRCC 中的疗效

安罗替尼是一种多靶点 TKIs,主要作用的靶点包括 VEGFR、FGFR、PDGFRA 及 c-Kit 等,因此,具有显著的抗血管生成、调节肿瘤微环境、抑制肿瘤细胞增殖转移的作用。贝莫苏拜单抗作为程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)抑制剂,通过阻断程序性死亡受体 1(programmed death-1,PD-1)/PD-L1 通路恢复 T 细胞抗肿瘤活性。

从协同的机制上来看,抗血管生成治疗可能通过调节肿瘤免疫微环境增强免疫治疗效果。VEGF 信号通路不仅参与肿瘤血管生成,还可通过促进髓源性抑制细胞及调节性 T 细胞募集、抑制树突状细胞成熟以及减少效应 T 细胞浸润等途径形成免疫抑制微环境[9],而 VEGF-TKIs 治疗可通过血管正常化、减少免疫抑制细胞并促进 $CD8^+$ T 细胞向肿瘤组织浸润,从而增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤活性[10-12]。此外,抗血管靶向联合免疫治疗还可能诱导更持久的 T 细胞免疫记忆反应,使免疫治疗的效应在停用 TKIs 后仍得以维持,从而在免疫单药维持阶段继续发挥抗肿瘤作用[13-14]。本病例中,患者肿瘤快速获得缩小,并维持长期缓解,提示本治疗策略在该患者体内可能有效实现免疫微环境重塑。

尽管免疫检查点抑制剂已成为晚期 ccRCC 系统治疗的重要组成部分,但不同靶点药物在 ccRCC 中的疗效仍存在一定差异。既往多项临床研究对 PD-L1 抑制剂在 ccRCC 中的疗效进行了探索,例如 IMmotion151 研究显示,PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在 PD-L1 阳性人群中可改善 PFS,但在总体人群中未能显示明确的总体生存获益[15];JAVELIN Renal 101 研究评估阿维鲁单抗联合阿昔替尼用于晚期 ccRCC 一线治疗,结果显示该方案能够显著提高 ORR 并延长 PFS,但最终分析中总生存期差异无统计学意义[16]。此外,CONTACT-03 研究显示[17],在既往接受免疫检查点抑制剂治疗进展的患者中,卡博替尼联合阿替利珠单抗相比卡博替尼单药并未改善 PFS 或总生存期,因此,部分研究者认为,PD-L1 抑制剂在 ccRCC 中的疗效相对有限。然而,近年来越来越多的研究及临床实践提示,PD-L1 抑制剂联合 VEGF-TKIs 在多种实体瘤中同样能够发挥抗肿瘤活性。ETER100 研究结果显示,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼可显著延长晚期 ccRCC 患者的 PFS,并明显提高 ORR,进一步证实 PD-L1 抑制剂联合抗血管生成治疗在 ccRCC 中的临床价值。

2.3 靶向联合免疫治疗中的肾损伤

本病例还反映出不良反应管理在晚期 ccRCC 长期治疗中的重要性。蛋白尿是 ccRCC 行 TKIs 治疗中常见的不良反应之一,其发生机制主要与 VEGF 信号通路抑制导致肾小球内皮细胞损伤、足细胞结构改变以及肾小球滤过屏障通透性增加有关。

免疫检查点抑制剂本身亦可引起免疫相关肾损伤,最常见的病理类型为急性间质性肾炎,其总体发生率为 1% ~3%,在靶向联合免疫治疗中可能略有增加[18-19]。

本病例患者在治疗过程中首先出现明显蛋白尿,并随着治疗时间延长逐渐出现血肌酐升高,提示其肾损伤可能同时受到抗血管生成治疗和免疫治疗的共同影响。TKIs 相关肾小球损伤可能导致持续蛋白尿,而长期免疫治疗则可能通过免疫介导机制引发慢性肾功能损害。

本病例中通过逐步减量并最终停用 TKIs 后蛋白尿明显改善,而在免疫单药维持阶段疾病仍保持稳定。这提示在靶向联合免疫治疗过程中,通过及时识别并管理治疗相关肾毒性、实施个体化剂量调整及治疗策略优化,仍有可能在保证安全性的同时获得持续的抗肿瘤疗效。因此,该病例亦强调了在晚期 ccRCC 长期治疗过程中对肾功能动态监测和不良反应管理的重要性。

2.4 靶向联合免疫治疗后的停药策略

本病例在因蛋白尿停用安罗替尼后,继续接受贝莫苏拜单抗单药维持治疗仍获得较长时间的疾病控制,这一现象与近年来提出的“靶向联合免疫诱导后免疫维持治疗”策略相一致。随着免疫联合抗血管生成治疗成为晚期 ccRCC 一线标准方案,如何

在保证疗效的同时降低长期治疗毒性逐渐成为临床关注的重点。

《肾癌免疫治疗中国专家共识》指出,对于接受靶向联合免疫治疗后达到完全缓解或 PR 的转移性或不可切除 ccRCC 患者,可考虑停用 VEGF-TKIs 并转换为免疫单药维持治疗,以降低治疗相关不良反应,并提高长期治疗耐受性[20],这一策略亦得到临床研究的初步支持。TIDE-A Ⅱ期研究评估了阿维鲁单抗联合阿昔替尼治疗转移性 ccRCC 后停用 TKIs 并维持免疫治疗的可行性,在接受约 36 周联合治疗并获得肿瘤缓解的患者中停用阿昔替尼后继续阿维鲁单抗维持治疗,结果显示 72.4% 的患者在停用 TKIs 后 8 周内未出现疾病进展,且整体客观缓解率达到 76%,同时不良反应发生率明显下降[21]。

本例患者在靶向联合免疫治疗后迅速获得深度缓解,并在停用 TKIs 后仍通过免疫单药维持实现长期稳定缓解,这进一步从个体层面支持了该治疗策略的可行性。该治疗模式不仅有助于降低 VEGF-TKIs 相关毒性,同时也为晚期 ccRCC 患者的长期治疗提供了一种潜在的优化方案。

综上所述,本研究显示,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼一线治疗可在 IMDC 高危晚期 ccRCC 患者中实现快速、深度且持久的肿瘤缓解,最终获得长期生存获益。值得关注的是,在因治疗相关不良反应停用 TKIs 后,患者仍通过免疫治疗维持了较长时间的疾病稳定状态,提示早期靶向联合免疫治疗可能通过重塑肿瘤免疫微环境诱导持续抗肿瘤免疫反应,从而为后续维持治疗奠定了基础。本病例从个体层面进一步支持了免疫联合 TKIs 治疗在高危人群中的临床价值,同时提示在规范化不良反应管理及个体化剂量调整策略的基础上,部分患者仍有机会获得长期疾病控制,甚至实现生存获益。然而,目前关于靶向联合免疫治疗的适用人群及相关预测生物标志物等仍缺乏充分的证据,未来仍需更多前瞻性研究加以验证。本病例的观察结果可为晚期 ccRCC 个体化治疗策略及长期管理模式提供一定的临床参考。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明　田惠春:收集病例资料,撰写论文;张佳冉:随访患者,撰写论文;李娟:总体把关和审定论文。所有作者均参与论文修改,并对最终文稿进行审读和确认。

参考文献

[1] Larcher A, Campi R, Bex A, et al. Epidemiology of renal cancer: Incidence, mortality, survival, genetic predisposition, and risk factors[J]. Eur Urol, 2025, 88(4): 341 – 358.

[2] Rose TL, Kim WY. Renal cell carcinoma: A review[J]. JAMA, 2024, 332(12): 1001.

[3] Barragan-Carrillo R, Saad E, Saliby RM, et al. First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2025, 87(2): 143 – 154.

[4] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(10): 3475 – 3484.

[5] Motzer RJ, Escudier B, Burotto M, et al. Final analysis of nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma from the randomized phase Ⅲ CheckMate 9ER trial[J]. Ann Oncol, 2026, 37(1): 33 – 43.

[6] 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.

[7] Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. Toripalimab plus axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase Ⅲ study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(2): 190 – 199.

[8] Zhou A, Shen P, Li J, et al. First-line benmelstobart plus anlotinib *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma (ETER100): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(9): 1145 – 1157.

[9] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248 – 1264.

[10] Tang H, Wang Y, Chlewicki LK, et al. Facilitating T cell infiltration in tumor microenvironment overcomes resistance to PD-L1 blockade[J]. Cancer Cell, 2016, 30(3): 500.

[11] Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12624.

[12] Dirkx AEM, Egbrink MGAO, Castermans K, et al. Anti-angiogenesis therapy can overcome endothelial cell anergy and promote leukocyte-endothelium interactions and infiltration in tumors[J]. FASEB J, 2006, 20(6): 621 – 630.

[13] Burgers FH, van der Mijn JCK, Seijkens TTP, et al. Immunological features of clear-cell renal-cell carcinoma and resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(10): 687 – 701.

[14] Yi M, Jiao D, Qin S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 60.

[15] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab *vs* sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(2): 275.

[16] Choueiri TK, Penkov K, Uemura H, et al. Avelumab + axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: Final analysis of the phase Ⅲ JAVELIN Renal 101 trial[J]. Ann Oncol, 2025, 36(4): 387 – 392.

[17] Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib *versus* cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 185 – 195.

[18] Tian R, Liang J, Li R, et al. Acute kidney injury induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Kidney Dis, 2022, 8(3): 190 – 201.

[19] Sorah JD, Rose TL, Radhakrishna R, et al. Incidence and prediction of immune checkpoint inhibitor-related nephrotoxicity[J]. J Immunother, 2021, 44(3): 127 – 131.

[20] 中华医学会泌尿外科学分会肾癌研究协作组, 马鑫, 张旭. 肾癌免疫治疗中国专家共识[J]. 微创泌尿外科杂志, 2025, 14(2): 73 – 83.

[21] Iacovelli R, Ciccarese C, Buti S, et al. Avelumab plus intermittent axitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. The tide-a phase 2 study[J]. Eur Urol, 2024, 86(5): 411 – 419.

(2026-02-28 收稿)
(本文编辑:刘淑萍)