·药物安全与合理应用·

基于免疫检查点抑制剂联合方案一线治疗晚期或转移性肾细胞癌的网状 Meta 分析

欧阳璐[1],胡宏飞[1],周　挺[1,2*]

(1 中国药科大学国际医药商学院,南京 211198;2 中国药科大学药物经济学评价研究中心,南京 211198)

[摘要]　**目的:**系统评价基于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)的不同联合方案一线治疗晚期或转移性肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)的疗效和安全性,为临床治疗选择提供依据。**方法:**计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网及万方数据库,收集关于 ICI 一线治疗晚期或转移性 RCC 的随机对照临床试验(randomized controlled trial,RCT),检索时限为建库至 2025 年 1 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料和评估研究的偏倚风险,采用 R 4.5.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果:**共纳入 7 项 RCT,涉及 8 种治疗措施。网状 Meta 分析结果显示,在总生存期(overall survival,OS)方面,ICI 联合方案中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗之间存在统计学差异,其他联合方案间无显著差异;累积排序概率显示,特瑞普利单抗联合阿昔替尼成为最佳方案的概率最高。在无进展生存期(progression-free survival,PFS)方面,仑伐替尼联合帕博利珠单抗表现最优,其疾病进展风险显著低于阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、阿维鲁单抗联合阿昔替尼、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和帕博利珠单抗联合阿昔替尼等方案。在客观缓解率(objective response rate,ORR)方面,纳武利尤单抗联合卡博替尼和仑伐替尼联合帕博利珠单抗表现最佳,显著优于帕博利珠单抗联合阿昔替尼等方案。在安全性方面,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案≥3 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse events,TRAE)风险显著低于其他联合方案,但这两组间无显著差异。**结论:**在晚期或转移性 RCC 一线治疗中,基于 ICI 的联合治疗方案在疗效上普遍优于传统靶向治疗药物舒尼替尼。不同联合方案之间的比较显示,在 OS 方面大多数未观察到统计学显著差异;然而在 PFS、ORR 及 TRAE 方面,部分方案间存在显著差异。研究方案的相对优劣未来有待通过更多头对头研究进一步证实。

[关键词]　免疫检查点抑制剂;肾细胞癌;一线治疗;网状 Meta 分析

[中图分类号]　R979.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2026)12－1335－10

Immune checkpoint inhibitor combinations as first-line therapy in advanced or metastatic renal cell carcinoma: a network Meta-analysis

OUYANG Lu[1], HU Hong-fei[1], ZHOU Ting[1,2*]

(1 *School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*; 2 *Center for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of different combination regimens based on immune checkpoint inhibitors (ICI) as first-line treatment for advanced or metastatic renal cell carcinoma

[作者简介]　欧阳璐,女,硕士研究生,主要从事药物经济学研究。E-mail:ouyanglu041279@163.com。

[通讯作者]　*周挺,男,硕士生导师,主要从事药物经济学、卫生经济学与政策研究。E-mail:zhouting20150301@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.013

(RCC), and provide evidence for clinical treatment selection. **Methods**: A comprehensive search of electronic databases was conducted, including PubMed, The Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, and Wanfang Data from inception until January 30, 2025, for relevant randomized controlled trial (RCT). After literature screening, data extraction, and risk of bias assessment for the included studies were performed independently by two investigators, a network Meta-analysis was performed using R software version 4.5.0. **Results**: A total of seven RCT involving eight treatment interventions were included. Network Meta-analysis results showed that for overall survival (OS), a statistically significant difference was observed only between atezolizumab plus bevacizumab and nivolumab plus ipilimumab, with no significant differences detected among other regimen comparisons. Cumulative ranking probabilities indicated that toripalimab plus axitinib had the highest probability of being the most effective regimen for OS. Regarding progression-free survival (PFS), lenvatinib plus pembrolizumab was identified as the most effective intervention. It demonstrated a statistically significant reduction in the risk of disease progression compared to several other regimens, including atezolizumab plus bevacizumab, avelumab plus axitinib, nivolumab plus ipilimumab, and pembrolizumab plus axitinib. For objective response rate (ORR), nivolumab plus cabozantinib and lenvatinib plus pembrolizumab were associated with higher ORR, with both showing significant superiority to regimens such as pembrolizumab plus axitinib. In terms of safety, the incidence of grade ≥3 treatment-related adverse events (TRAE) was significantly lower with nivolumab plus ipilimumab and atezolizumab plus bevacizumab compared to the other combination regimens. However, no statistically significant difference in TRAE was found between them. **Conclusion**: In the first-line treatment of advanced or metastatic RCC, ICI combination regimens generally demonstrated superior efficacy compared to sunitinib. No statistically significant differences in OS were observed for most comparisons between the combination regimens. However, statistically significant differences were detected among specific regimens in terms of PFS, ORR, and TRAE. Their relative rankings need further confirmation through more head-to-head studies in the future.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitors; renal cell carcinoma; first-line treatment; network Meta-analysis

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤,约占肾脏恶性肿瘤的90%[1]。RCC在成人恶性肿瘤中占比为2%~3%,男性发病率是女性的2倍[2]。此外,有20%~40%的RCC患者在就诊时即表现为晚期,已出现远处转移,5年生存率仅12%[3]。全球RCC发病率和死亡率均呈持续上升趋势,疾病负担日益加重。根据2021年全球疾病负担(global burden of disease,GBD)数据,全球每年新发RCC约38.78万例,死亡约16.12万例[4];在中国,1990—2019年间RCC发病率、死亡率和伤残调整寿命年率均显著上升[5],2022年的年新发病例已达7.37万例,死亡病例约2.4万例[6],对患者生活及医疗卫生系统造成了沉重负担。因此,探寻和使用更有效的治疗方案至关重要。

晚期RCC患者因肿瘤发生扩散、转移,通常无法通过外科手术达到根治目的,传统放化疗效果较差,患者生存预后不佳,靶向治疗和免疫治疗这2种方案已成为晚期或转移性RCC的主要治疗手段。而基于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)的联合免疫疗法通过激活患者自身免疫系统攻击肿瘤细胞,联合治疗可发挥协同作用。KEYNOTE-426[7]、CheckMate 214[8]等研究显示,该疗法显著提升疗效,在多项关键疗效指标上优于单靶向治疗。近年来已出现多种联合方案,包括免疫联合靶向治疗以及双免疫联合治疗等。然而,不同联合方案间的直接比较证据有限,尤其在亚洲人群中,何种方案更具优势尚待探索。

尽管已有研究探讨部分ICI联合疗法的优劣[9-10],但大多未能系统比较所有现行联合方案,且随着新研究数据的公布,相关证据亟待更新。基于此,本研究通过网状Meta分析整合现有数据,系统对比了各类ICI联合方案的疗效与安全性特征,以期为临床个体化治疗决策提供循证参考,助力优

化治疗方案。

资料与方法

1 检索策略

系统检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网及万方数据库，收集基于 ICI 的联合免疫疗法一线治疗晚期或转移性 RCC 的随机对照临床试验（randomized controlled trials，RCT）。检索时间截至 2025 年 1 月 30 日，涵盖中、英文文献。检索策略采用主题词与自由词相结合的形式，英文检索词包括“renal cell carcinoma”“clinical trial”“immune checkpoint inhibitor”等；中文检索词包括“肾细胞癌”“临床试验”“免疫检查点抑制剂”等（见图 1）。

#1	'renal cell carcinoma'/exp
#2	'adenocarcinoma of the kidney' OR 'adenocarcinoma, kidney' OR 'carcinoma, renal cell' OR 'grawitz tumor' OR 'grawitz tumour' OR 'grawitz`s tumor' OR 'grawitz`s tumour' OR 'hyper-nephroma' OR 'hypernephroid cancer' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroma' OR 'kidney (renal cell) cancer' OR 'kidney adenocarcinoma' OR 'kidney cell adenocarcinoma' OR 'kidney cell cancer' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'kidney hypernephroma' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'renal cell adenocarcinoma' OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell carcinoma'
#3	'clinical trial'/exp
#4	'clinical trial' OR 'clinical drug trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'clinical study' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR 'controlled clinical test' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized' OR 'randomised' OR 'randomly' OR 'trial'
#5	'immune checkpoint inhibitors'/exp
#6	'immune checkpoint blocker' OR 'immune checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitor' OR immunotherapy OR 'immuno oncology' OR 'dual checkpoint inhibition' OR pembrolizumab OR nivolumab OR ipilimumab OR avelumab OR atezolizumab OR tislelizumab OR toripalimab OR durvalumab
#7	#1 OR #2
#8	#3 OR #4
#9	#5 OR #6
#10	#7 AND #8 AND #9
#11	#10 AND 'clinical trial'/de

图 1 Embase 数据库检索策略

2 文献纳入和排除标准

2.1 纳入标准 ① 研究对象：经病理学确诊且尚未接受治疗的晚期或转移性 RCC 患者（不适宜手术或放疗）；② 干预措施：基于 ICI 的一线联合治疗方案（即包含至少一种 ICI 药物的联合治疗）；对照措施：舒尼替尼单药治疗（选择舒尼替尼作为核心对照，其是晚期 RCC 的经典标准一线治疗方案，是众多 RCT 的共同阳性对照药，在网状 Meta 分析中常作为连接不同试验的共同参照）；③ 结局指标：至少报告无进展生存期（progression free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）、客观缓解率（objective response rate，ORR）或 3 级及以上药物治疗相关不良事件（treatment-related adverse events，TRAE）中的任意一项指标；④ 研究设计：Ⅲ期 RCT。

2.2 排除标准 ① 重复发表或重复报道的研究；② 非中、英文文献；③ 荟萃分析、综述、摘要、会议论文等类型的文献；④ 非人相关的研究（如动物实验、药动学和药效学研究等）；⑤ 非 RCT 研究；⑥ 无法获取全文的文献。

3 文献筛选及文献质量评价

3.1 文献筛选及数据提取 文献筛选与数据提取由 2 名研究者独立进行。使用文献管理软件 NoteExpress 进行查重。随后，通过阅读标题、摘要及全文，依据预先设定的纳入与排除标准进行逐层筛选。双方独立完成筛选后进行交叉核对，若出现意见分歧，则由第 3 位研究者协助判断。

数据提取采用 Microsoft Excel 2019 软件进行，提取内容如下。① 文献基础信息：涉及文献第一作

者姓名、论文发表年份等;② 研究设计信息:患者基线特征、干预措施及对照、各组患者例数等;③ 结局指标数据:有效性和安全性等相关指标;④ 文献质量评价指标:偏倚风险评价所需的关键信息。

3.2 纳入研究的偏倚风险评价 本研究采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行偏倚风险评价,涵盖选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚 6 个方面[11]。评价工作由 2 名研究者独立完成,根据工具指南将每个方面的偏倚风险判定为"低风险""风险不确定"或"高风险"。最终通过偏倚风险图展示所有研究在各方面的风险比例,并通过偏倚风险总结图呈现每项研究的判断结果。

4 统计学方法

本研究采用 R4.5.0 软件的 gemtc 程序包开展网状 Meta 分析。使用相对危险度(relative risk,RR)作为 ORR、TRAE 的效应分析统计量,采用风险比(hazard ratio,HR)作为 PFS、OS 的效应分析统计量,并提供其 95% 置信区间(confidence interval,CI)。鉴于各 ICI 联合方案与舒尼替尼的比较均仅有单篇研究,因此不进行异质性检验[12-13]。此外,根据累积概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve,SUCRA)对不同干预措施的疗效及安全性进行排序,并绘制排序概率图,SUCRA 值越高代表排名越优。

结 果

1 文献检索结果

通过对各数据库检索,初步获得相关文献共 5 800 篇。经去除重复文献后,共有 4 285 篇进入初筛。通过阅读题目及摘要,排除不符合纳入标准的文献 4 242 篇,剩余 43 篇进入全文筛选。进一步阅读全文后,剔除文献 36 篇,具体排除原因见图 2。最终,本研究共纳入 7 项临床试验。

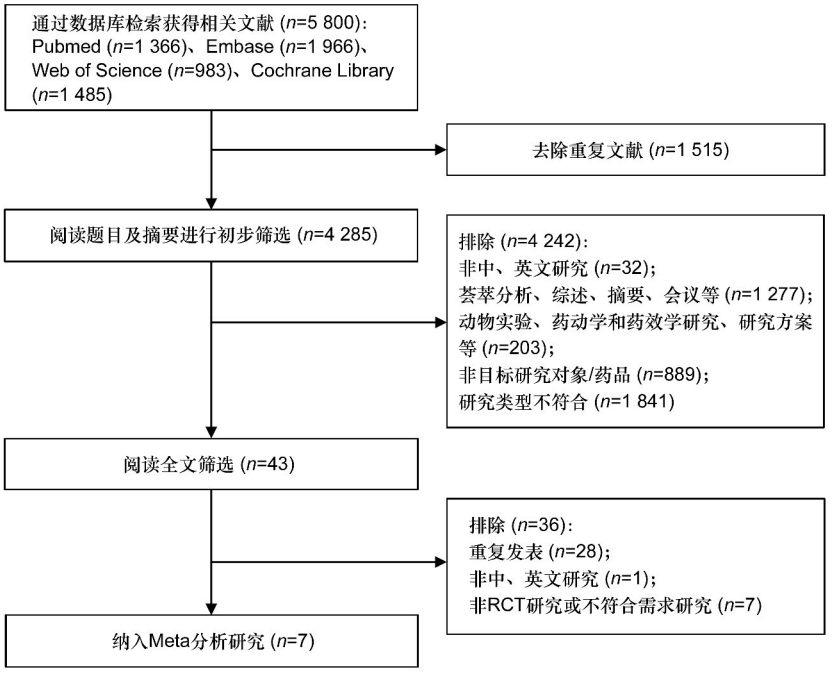


图 2 文献筛选流程图

2 纳入研究特征及质量评估

纳入研究的基本特征见表 1,其文献质量评价结果见图 3。在"对参与者与研究人员设盲"(实施偏倚)条目下,尽管所有纳入研究均因开放标签设计而被判定为高风险,但考虑到此类治疗方案在干预措施(注射给药与口服给药)上存在客观差异,使得盲法无法实施,并且研究主要结局终点多为 OS、PFS 等客观性指标,受主观判断影响较小[11],因此认为这项偏倚风险对结果影响有限。在其余偏倚风险维度上,多数研究呈现出低偏倚风险或偏倚风险不明,整体偏倚控制情况良好。

表 1 纳入研究的基本特征

作者-年份	临床试验名称	干预措施	年龄/岁	男性占比/%	样本量/例	对照措施	年龄/岁	男性占比/%	样本量/例	结局指标
Yan-2024[14]	RENOTORCH	TORIPA_AXI	60(20～78)	77.14	210	SUN	60(28～78)	74.41	211	①②③④
Powles-2024[15]	CheckMate 9ER	NIVO_CABO	62(29～90)	77.09	323	SUN	61(28～86)	70.73	328	①②③④
Tannir-2024[8]	CheckMate 214	NIVO_IPI	62(26～85)	75.09	550	SUN	62(21～85)	72.34	546	①②③④
Motzer-2024[16]	CLEAR	LENVA_PEMBRO	64(34～88)	71.83	355	SUN	61(29～82)	77.03	357	①②③④
Motzer-2022[17]	IMmotion151	ATEZO_BEVA	62(56～69)	69.82	454	SUN	60(54～66)	76.36	461	①②③④
Haanen-2023[18]	JAVELIN Renal 101	AVELU_AXI	62(28～83)	71.49	442	SUN	61(27～88)	77.48	444	①②③④
Plimack-2023[7]	KEYNOTE-426	PEMBRO_AXI	62(30～89)	71.30	432	SUN	61(26～90)	74.60	429	①②③④

SUN：舒尼替尼(sunitinib)；ATEZO_BEVA：阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(atezolizumab plus bevacizumab)；AVELU_AXI：阿维鲁单抗联合阿昔替尼(avelumab plus axitinib)；LENVA_PEMBRO：仑伐替尼联合帕博利珠单抗(lenvatinib plus pembrolizumab)；NIVO_CABO：纳武利尤单抗联合卡博替尼(nivolumab plus cabozantinib)；NIVO_IPI：纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(nivolumab plus ipilimumab)；PEMBRO_AXI：帕博利珠单抗联合阿昔替尼(pembrolizumab plus axitinib)；TORIPA_AXI：特瑞普利单抗联合阿昔替尼(toripalimab plus axitinib)；①：OS；②：PFS；③：ORR；④：≥3 级 TRAE；年龄数据中，除 Motzer-2022 采用中位数(四分位距)表述外，其余所有研究均采用中位数(范围)表述

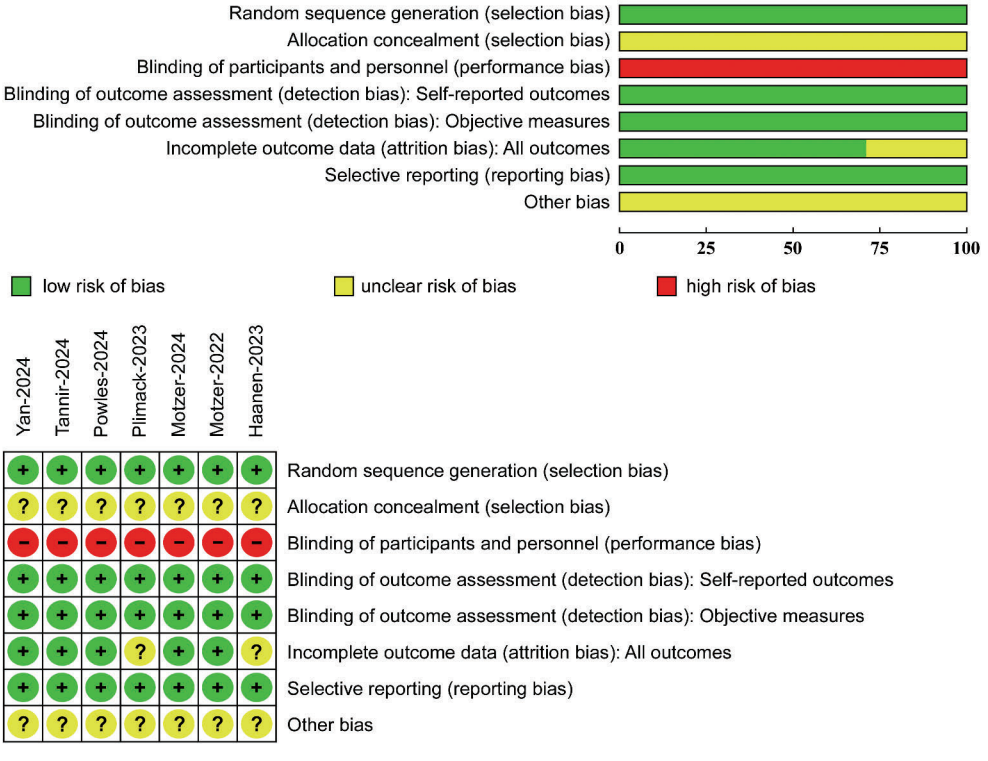


图 3 偏倚风险评估图

3 疗效及安全性

3.1 OS 本研究共 7 项临床试验报告了 OS 的结果[7-8,14-18]，涉及 8 种(含舒尼替尼)干预措施，各方案在 OS 方面的比较关系见图 4A。森林图(见图 4B)显示，与舒尼替尼相比，除阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗外[HR = 0.96，95% CI(0.89～1.04)]，其他联合治疗方案均显示出显著的 OS 获益。SUCRA 的排序结果(见表 2)和累积排序概率分析(见图 4C)显示，特瑞普利单抗联合阿昔替尼(SUCRA 值：0.84)在改善患者 OS 方面，成为最佳治疗方案的累积概率最高。进一步的网状 Meta 分析结果显示，ICI 联合方案间，除阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的 OS 可能劣于纳武利尤单抗联合伊匹木单抗外[HR = 1.11，95% CI(1.00～1.22)]，其余联合治疗方案在 OS 方面的比较均未显示出统计学显著性差异。

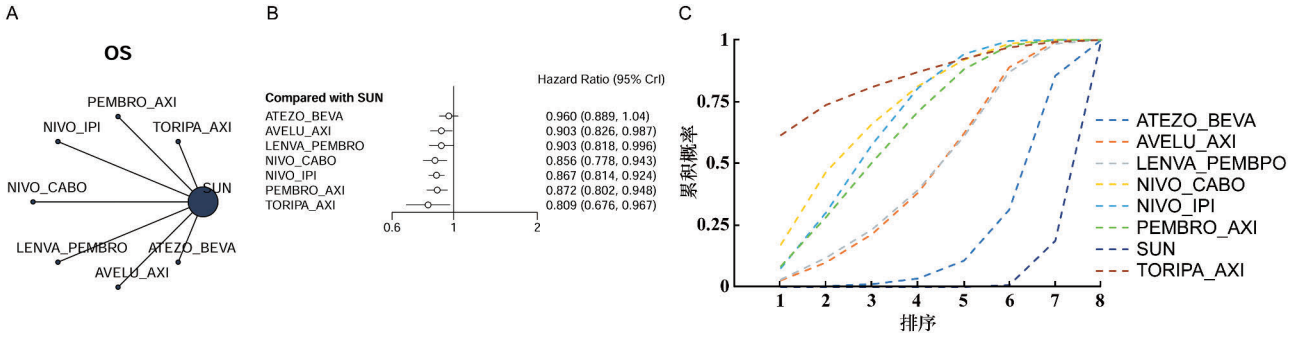


图 4 OS 网状关系图(A)、森林图(B)、累积排序概率图(C)

表 2 不同治疗方案有效性、安全性 SUCRA 排序

干预措施	OS		PFS		ORR		TRAE	
	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序
ATEZO_BEVA	0.19	7	0.31	6	0.16	7	0.89	2
AVELU_AXI	0.46	6	0.62	3	0.74	3	0.39	5
LENVA_PEMBRO	0.46	5	0.94	1	0.81	2	0.14	7
NIVO_CABO	0.72	2	0.60	5	0.85	1	0.04	8
NIVO_IPI	0.67	3	0.23	7	0.25	6	0.97	1
PEMBRO_AXI	0.63	4	0.60	4	0.44	5	0.35	6
SUN	0.03	8	0.05	8	0.02	8	0.61	3
TORIPA_AXI	0.84	1	0.65	2	0.72	4	0.61	4

3.2 PFS 共 7 项临床试验报告了 PFS 的结果[7-8,14-18],涉及 8 种干预措施,其网状关系图见图 5A。森林图(见图 5B)显示,与舒尼替尼相比,除纳武利尤单抗联合卡博替尼[HR = 0.80,95% CI(0.42 ~ 1.50)]和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗[HR = 0.95,95% CI(0.88 ~ 1.00)]外,其他联合治疗方案显示出显著的 PFS 获益。SUCRA 的排序结果(见表 2)和累积排名概率分析(见图 5C)结果表明,在改善患者 PFS 方面,仑伐替尼联合帕博利珠单抗成为最佳治疗方案的累积概率最高(SUCRA 值:0.94),其次是特瑞普利单抗联合阿昔替尼(SUCRA 值:0.65)。

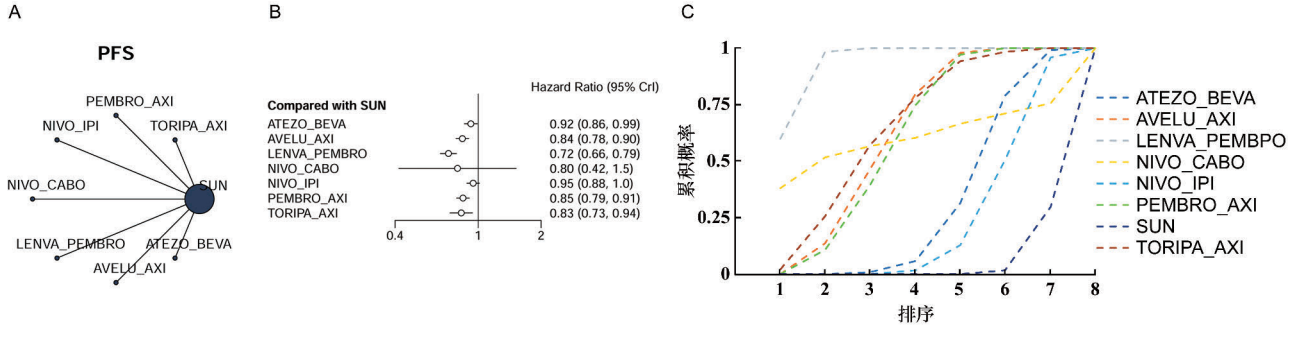


图 5 PFS 网状关系图(A)、森林图(B)、累积排序概率图(C)

进一步的网状 Meta 分析结果(见图 6)显示,在联合治疗方案的直接比较中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗[HR = 1.28,95% CI(1.14 ~ 1.43)]和阿维鲁单抗联合阿昔替尼[HR = 1.17,95% CI(1.04 ~ 1.31)]疾病进展风险显著高于仑伐替尼联合帕博利珠单抗;同时,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗[HR = 1.12,95% CI(1.01 ~ 1.23)]疾病进展风险也显著高于帕博利珠单抗联合阿昔替尼。在改善

PFS 方面,仑伐替尼联合帕博利珠单抗显著优于纳武利尤单抗联合伊匹木单抗[HR = 0.76,95% CI(0.68 ~ 0.85)]和帕博利珠单抗联合阿昔替尼[HR = 0.85,95% CI(0.76 ~ 0.95)]。同时,阿维鲁单抗联合阿昔替尼也显著优于纳武利尤单抗联合伊匹木单抗[HR = 0.89,95% CI(0.80 ~ 0.98)]。

ATEZO_BEVA(上) vs AVELU_AXI(右) → OS	ATEZO_BEVA(左) vs AVELU_AXI(下) → PFS							
ATEZO_BEVA	1.1 (0.99, 1.21)	**1.28 (1.14, 1.43)**	1.16 (0.6, 2.22)	0.97 (0.88, 1.08)	1.09 (0.99, 1.2)	**0.92 (0.86, 0.99)**	1.11 (0.96, 1.28)
1.06 (0.95, 1.2)	AVELU_AXI	**1.17 (1.04, 1.31)**	1.06 (0.55, 2.03)	**0.89 (0.8, 0.98)**	0.99 (0.9, 1.1)	**0.84 (0.78, 0.9)**	1.01 (0.88, 1.17)
1.06 (0.94, 1.2)	1 (0.88, 1.14)	LENVA_PEMBRO	0.91 (0.47, 1.74)	**0.76 (0.68, 0.85)**	**0.85 (0.76, 0.95)**	**0.72 (0.66, 0.79)**	0.87 (0.75, 1.01)
1.12 (0.99, 1.27)	1.05 (0.93, 1.2)	1.05 (0.92, 1.21)	NIVO_CABO	0.84 (0.44, 1.61)	0.94 (0.49, 1.8)	0.8 (0.42, 1.52)	0.96 (0.5, 1.86)
1.11 (1, 1.22)	1.04 (0.93, 1.16)	1.04 (0.93, 1.17)	0.99 (0.88, 1.11)	NIVO_IPI	**1.12 (1.01, 1.23)**	0.95 (0.88, 1.01)	1.14 (0.99, 1.31)
1.1 (0.98, 1.23)	1.03 (0.92, 1.17)	1.03 (0.91, 1.18)	0.98 (0.87, 1.11)	0.99 (0.9, 1.1)	PEMBRO_AXI	**0.85 (0.79, 0.91)**	1.02 (0.88, 1.18)
0.96 (0.89, 1.04)	**0.9 (0.83, 0.99)**	**0.9 (0.82, 1)**	**0.86 (0.78, 0.94)**	**0.87 (0.81, 0.92)**	**0.87 (0.8, 0.95)**	SUN	**1.21 (1.07, 1.36)**
1.19 (0.98, 1.44)	1.12 (0.91, 1.36)	1.12 (0.91, 1.37)	1.06 (0.86, 1.3)	1.07 (0.89, 1.3)	1.08 (0.89, 1.31)	**1.24 (1.03, 1.48)**	TORIPA_AXI

图 6 OS 和 PFS 赛联表

3.3 ORR 共 7 项临床试验报告了 ORR 的结果[7-8,14-18],涉及 8 种干预措施。各方案在 ORR 方面的比较关系见图 7A。森林图(见图 7B)显示,与舒尼替尼相比,除阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗[RR = 1.10,95% CI(0.92 ~ 1.32)]外,其他联合治疗方案的 ORR 获益显著。SUCRA 的排序结果(见表 2)和累积排序概率分析(见图 7C)表明,在提高患者 ORR 方面,纳武利尤单抗联合卡博替尼(SUCRA 值:0.85)和仑伐替尼联合帕博利珠单抗(SUCRA 值:0.81)成为最佳治疗方案的累积概率最高。

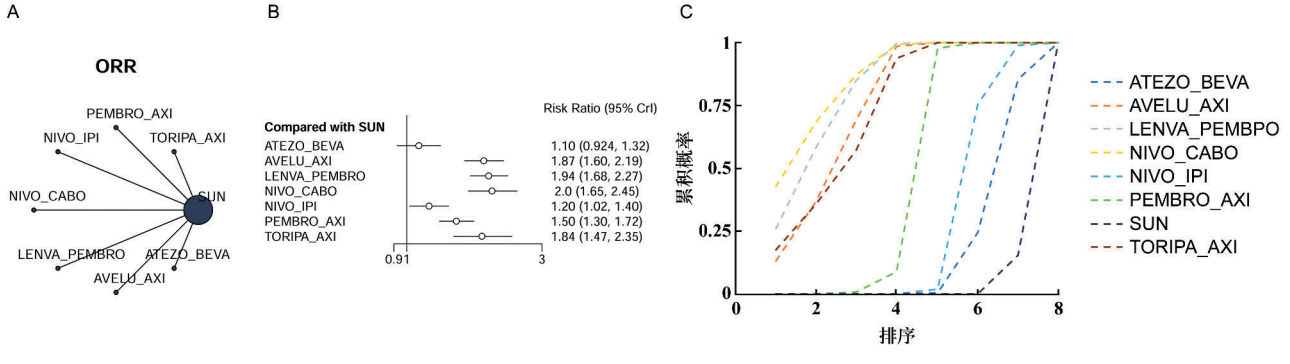


图 7 ORR 网状关系图(A)、森林图(B)、累积排序概率图(C)

进一步的网状 Meta 分析结果显示,在 ORR 的比较中,多个方案之间存在统计学显著性差异。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的 ORR 显著低于其他联合方案,但这 2 种方案之间的 ORR 差异无统计学意义。此外,阿维鲁单抗联合阿昔替尼[RR = 1.25,95% CI(1.01 ~ 1.54)]、仑伐替尼联合帕博利珠单抗[RR = 1.3,95% CI(1.06 ~ 1.60)]和纳武利尤单抗联合卡博替尼[RR = 1.34,95% CI(1.05 ~ 1.71)]的 ORR 显著优于帕博利珠单抗联合阿昔替尼。

3.4 3 级及以上 TRAE 共 7 项临床试验报告了 3 级及以上 TRAE 的发生率[7-8,14-18],涉及 8 种干预措施,各方案比较的网状关系见图 8A。森林图(见图 8B)结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗[RR = 0.81,95% CI(0.71 ~ 0.92)]和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗[RR = 0.76,95% CI(0.68 ~ 0.84)]的 TRAE 风险显著低于舒尼替尼。而仑伐替尼联合帕博利珠单抗[RR = 1.10,95% CI(1.10 ~ 1.20)]与纳武利尤单抗联合卡博替尼[RR = 1.20,95% CI(1.10 ~ 1.40)]的 TRAE 风险显著高于舒尼替尼。其他方案与舒尼替尼相比,差异无统计学显著性。SUCRA 的排序结果(见表 2)和累积排序概率分析(见图 8C)表明,在降低 TRAE 风险方面,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(SUCRA 值:0.97)和阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(SUCRA 值:0.89)成为最佳治疗方案的累积概率最高。

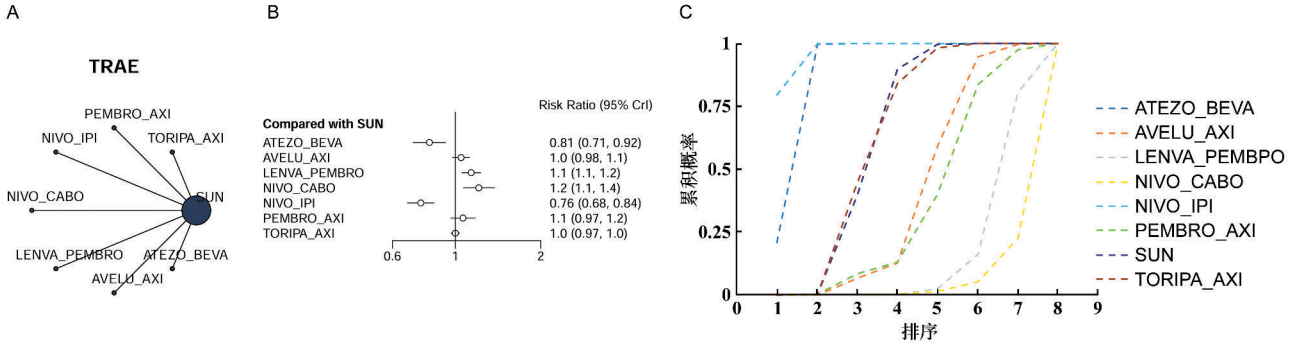


图 8 TRAE 网状关系图(A)、森林图(B)、累积排序概率图(C)

进一步的网状 Meta 分析结果(见图 9)显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的 TRAE 风险显著低于其他联合方案,但这 2 种方案之间的差异无统计学意义。此外,阿维鲁单抗联合阿昔替尼相较于纳武利尤单抗联合卡博替尼,显示出 TRAE 风险更低的趋势[RR = 0.87, 95% CI(0.75 ~ 1.00)]。在其余比较中,仑伐替尼联合帕博利珠单抗[RR = 1.14, 95% CI(1.05 ~ 1.24)]和纳武利尤单抗联合卡博替尼[RR = 1.21, 95% CI(1.06 ~ 1.38)]的 TRAE 风险显著高于特瑞普利单抗联合阿昔替尼。

ATEZO_BEVA(上) vs AVELU_AXI(右) → ORR

ATEZO_BEVA(左) vs AVELU_AXI(下) → TRAE

ATEZO_BEVA	**0.77 (0.67, 0.9)**	**0.71 (0.61, 0.83)**	**0.67 (0.56, 0.8)**	1.07 (0.91, 1.27)	**0.76 (0.65, 0.9)**	**0.81 (0.71, 0.92)**	**0.81 (0.71, 0.93)**
0.59 (0.46, 0.75)	AVELU_AXI	0.92 (0.83, 1.02)	**0.87 (0.75, 1)**	**1.39 (1.22, 1.58)**	0.98 (0.87, 1.11)	1.05 (0.98, 1.12)	1.05 (0.97, 1.13)
0.57 (0.45, 0.71)	0.96 (0.77, 1.2)	LENVA_PEMBRO	0.94 (0.81, 1.09)	**1.51 (1.32, 1.72)**	1.07 (0.95, 1.21)	**1.14 (1.06, 1.23)**	**1.14 (1.05, 1.24)**
0.55 (0.42, 0.72)	0.93 (0.72, 1.2)	0.97 (0.76, 1.25)	NIVO_CABO	**1.6 (1.36, 1.89)**	1.14 (0.97, 1.33)	**1.21 (1.07, 1.37)**	**1.21 (1.06, 1.38)**
0.92 (0.72, 1.17)	**1.56 (1.25, 1.95)**	**1.62 (1.31, 2.03)**	**1.67 (1.3, 2.16)**	NIVO_IPI	**0.71 (0.61, 0.82)**	**0.76 (0.68, 0.84)**	**0.76 (0.67, 0.85)**
0.74 (0.59, 0.92)	**1.25 (1.01, 1.54)**	**1.3 (1.06, 1.6)**	**1.34 (1.05, 1.71)**	**0.8 (0.65, 0.99)**	PEMBRO_AXI	1.06 (0.97, 1.17)	1.06 (0.96, 1.18)
1.1 (0.92, 1.31)	**1.87 (1.6, 2.19)**	**1.94 (1.68, 2.27)**	**2 (1.65, 2.46)**	**1.2 (1.02, 1.4)**	**1.5 (1.3, 1.72)**	SUN	1 (0.97, 1.03)
0.6 (0.44, 0.8)	1.01 (0.76, 1.34)	1.06 (0.79, 1.39)	1.09 (0.8, 1.48)	**0.65 (0.49, 0.86)**	0.81 (0.61, 1.06)	**0.54 (0.42, 0.68)**	TORIPA_AXI

图 9 ORR 和 TRAE 赛联表

讨　论

我国晚期 RCC 的治疗模式经历了从细胞因子治疗、靶向治疗到免疫治疗的跨越式发展,特别是自 2015 年 ICI 问世以来,单独靶向治疗的局面被彻底打破,免疫治疗以联合用药的形式成为晚期 RCC 的重要治疗手段[19]。近年来,随着大量临床研究数据的不断涌现,以 ICI 为基础的联合方案已进一步改变晚期 RCC 的治疗格局,成为一线标准治疗手段[20]。然而,当前临床应用的各类免疫联合方案均基于各自的 RCT 确立其疗效与安全性,缺乏不同方案间直接对比的头对头临床试验证据,这给临床决策带来了一定的挑战。因此,本研究通过系统检索已发表的文献,最终纳入已发表的 7 项Ⅲ期 RCT,采用网状 Meta 分析方法,对基于 ICI 的晚期 RCC 一线治疗方案进行间接比较,为临床实践补充循证医学证据。

从关键临床研究来看,不同类型的免疫联合方案均展现出各自的治疗优势。在靶免联合领域,KEYNOTE-426[7]、CLEAR[16]、RENOTORCH[14]等研究结果证实,靶免联合方案可显著延长患者生存期,其中位 OS 已突破 40 个月,ORR 也较传统靶向治疗提升至 50% ~ 70%。在双免疫联合方案领域,Checkmate-214 研究[21]长达 99.1 个月的中位随访数据证实了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的长期生存优势;而首个以标准双免疫治疗为对照的 COSMIC-313 研究[22]则首次证明,在双免疫治疗中添加酪氨酸激酶抑制剂的三联疗法(卡博替尼联合纳武利尤单抗及伊匹木单抗)可进一步延长 PFS,但同时也观察到更高的毒性反应,其 OS 结果仍在持

续随访中。

本研究通过网状 Meta 分析,对纳入的靶向联合免疫治疗、双免疫联合治疗等多种干预措施进行了全面比较。结果显示,部分联合治疗方案与传统标准靶向药物舒尼替尼相比显示出显著优势,且不同方案之间在 PFS、ORR 和安全性方面存在显著差异。在 OS 方面,特瑞普利单抗联合阿昔替尼和纳武利尤单抗联合卡博替尼成为最佳方案的可能性最高;仑伐替尼联合帕博利珠单抗在 PFS 和 ORR 方面表现优异;纳武利尤单抗联合卡博替尼在 ORR 方面同样表现最佳。在≥3 级 TRAE 方面,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的安全性最佳。

在针对不同 ICI 联合方案的间接比较上,国外相关网状 Meta 分析的结论与本研究互有异同[9-10]。Chen 等[9]的研究纳入 5 项 RCT,其 OS 的间接比较结果显示,所有方案间均无统计学显著差异;帕博利珠单抗联合仑伐替尼和纳武利尤单抗联合卡博替尼是改善 PFS 的最佳方案,均显著优于其他 3 个方案;纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的严重不良事件风险显著低于其他所有联合方案,安全性最佳。Bosma 等[10]的研究总共纳入 6 项 RCT,与舒尼替尼单药治疗相比,纳武利尤单抗联合卡博替尼、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗联合阿昔替尼和帕博利珠单抗联合仑伐替尼在 OS 上的获益可能性最高,但任何 2 种联合治疗方案之间的 OS 无统计学显著差异;在 PFS 方面,帕博利珠单抗联合仑伐替尼显著优于大多数其他联合治疗方案,其次是纳武利尤单抗联合卡博替尼;在不良事件方面,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 3~4 级不良事件发生概率最低。这些既往研究的差异主要与纳入 RCT 的数量和时间节点相关。

本研究尚存在一定局限性:① 由于方法学限制,本研究主要纳入以舒尼替尼为对照的Ⅲ期 RCT,可能未涵盖其他部分新兴治疗方案,无法体现当前最完整的治疗格局;② 由于可纳入的已发表研究数量有限,所有直接比较均来自单一 RCT,未能进行异质性检验;③ 因临床试验随访时间存在差异,导致难以在同一时间点上比较不同干预措施的结局指标,这给研究结论带来了潜在的不确定性。

综上所述,对于未经治疗的晚期或转移性 RCC 患者,本研究网状 Meta 分析结果显示,多数基于 ICI 的联合治疗方案在疗效上优于舒尼替尼,但不同联合方案之间在 OS、PFS、ORR 及安全性方面的比较存在差异。未来仍需要开展更多头对头的临床试验,不仅应在一线治疗中进一步验证不同 ICI 联合方案的疗效差异,还需要将研究重心延伸至二线及后续治疗方案的优化与序贯策略。此外,鉴于患者的个体差异,还应更加侧重于识别患者的个体化特征,以推动精准治疗实施。同时,研究必须持续关注免疫相关不良事件的长期管理与患者生活质量的改善。晚期或转移性 RCC 的治疗仍面临诸多挑战,需要不断探索更有效、更安全的治疗策略,以改善患者的预后和生活质量。

[参 考 文 献]

[1] 晚期肾透明细胞癌系统性治疗中国专家共识专家组, 中国临床肿瘤学会肾癌专家委员会, 中国抗癌协会泌尿系统肿瘤专业委员会. 晚期肾透明细胞癌系统性治疗中国专家共识(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(9): 844-854.

[2] 国家卫生健康委员会办公厅. 肾细胞癌诊疗指南(2022 年版)[EB/OL]. (2024-12-30)[2025-11-05]. https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202204/0c1f7d3aca0545abbeb02030ce255930/files/1732863054641_51509.pdf.

[3] 中华医学会泌尿外科学分会肾癌研究协作组. 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.

[4] LEUNG DK, WONG CH, KO IC, *et al*. Global trends in the incidence, mortality, and risk-attributable deaths for prostate, bladder, and kidney cancers: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021[J]. *Eur Urol Oncol*, 2025, 8(6): 1533-1543.

[5] 王乐, 李辉章, 朱娟, 等. 1990—2019 年中国人群肾癌、膀胱癌和前列腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(5): 640-646.

[6] International Agency for Research on Cancer. China fact sheet[EB/OL]. (2022)[2025-11-05]. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/160-china-fact-sheet.pdf.

[7] PLIMACK ER, POWLES T, STUS V, *et al*. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(5): 449-454.

[8] TANNIR NM, ALBIGÈS L, MCDERMOTT DF, *et al*. 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[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 1026-1038.

[9] CHEN XY, XU ZN, WU CG, *et al*. Efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors combination therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1255577.

[10] BOSMA NA, WARKENTIN MT, GAN CL, *et al*. Efficacy and safety of first-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur Urol Open Sci*, 2022, 37: 14-26.

[11] 杨智荣, 孙凤, 詹思延. 偏倚风险评估系列:(二)平行设计随机对照试验偏倚评估工具 2.0 介绍[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(9): 1285-1291.

[12] LIU ZR, CHEN Y, WEI ZG, *et al*. Comparative efficacy and safety of immunotherapy in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2805-2814.

[13] MORI K, MOSTAFAEI H, MIURA N, *et al*. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cancer Immunol*

Immunother, 2021, 70(2): 265 – 273.
[14] 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.
[15] POWLES T, BUROTTO M, ESCUDIER B, *et al*. 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[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(5): 102994.
[16] MOTZER RJ, PORTA C, ETO M, *et al*. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11): 1222 – 1228.
[17] 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.
[18] HAANEN JBAG, LARKIN J, CHOUEIRI TK, *et al*. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 101210.
[19] 周莉, 盛锡楠. 晚期肾癌的免疫治疗进展与述评[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3): 149 – 153.
[20] 中华医学会泌尿外科学分会肾癌研究协作组. 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] TANNIR NM, ALBIGÈS L, MCDERMOTT DF, *et al*. 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[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 1026 – 1038.
[22] CHOUEIRI TK, POWLES T, ALBIGES L, *et al*. Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(19): 1767 – 1778.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2026 – 01 – 04