

Respon Imun Adaptif pada Kanker Ginjal: Implikasi terhadap Patogenesis, Biomarker, dan Immunoterapi

Nur Wahyuniati ¹, Reza Maulana ²

¹ *Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.*

² *Bagian Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.*

ABSTRAK

Kata Kunci:

Karsinoma sel ginjal,
Imunitas adaptif,
Tumor microenvironment,
Exhaustion sel T,
Biomarker,
Imunoterapi

Latar Belakang: Karsinoma sel ginjal (renal cell carcinoma/RCC), terutama clear cell RCC (ccRCC), merupakan keganasan urologi yang imunogenik dan memiliki insidens yang terus meningkat. Immune checkpoint inhibitor (ICI) telah mengubah tata laksana RCC stadium lanjut, tetapi resistensi primer maupun didapat masih menjadi kendala. Tinjauan ini membahas peran respons imun adaptif, biomarker prediktif, dan implikasinya terhadap imunoterapi RCC.

Metode: Tinjauan literatur naratif dilakukan terhadap publikasi tahun 2021–2025 dari basis data biomedis utama, dilengkapi studi landmark sebelumnya. Topik meliputi tumor microenvironment (TME), exhaustion sel T, populasi imun regulator, biomarker, dan luaran uji klinis.

Hasil: Respons imun adaptif pada RCC terutama dimediasi limfosit T CD8+ sitotoksik, tetapi paparan antigen kronik menyebabkan exhaustion sel T dan penurunan fungsi efektor. Subpopulasi progenitor exhausted T cell (Tpex; PD-1+TCF1+) berperan penting terhadap respons ICI. Sel T regulator mendukung imunosupresi melalui IL-10, TGF- β , dan CTLA-4, sedangkan sel B serta tertiary lymphoid structures (TLS) berpotensi menjadi prediktor positif respons terapi. Biomarker yang relevan mencakup densitas dan komposisi TIL, rasio CD8+/Treg, ekspresi PD-L1, tanda tangan transkriptomik, dan keberadaan TLS. Regimen nivolumab, nivolumab–ipilimumab, pembrolizumab–axitinib, dan nivolumab–cabozantinib telah menunjukkan manfaat klinis bermakna.

Simpulan: Imunitas adaptif berperan sentral dalam patogenesis dan respons terapi RCC. Integrasi biomarker imun multimodal diperlukan untuk mendukung pemilihan regimen dual ICI atau kombinasi ICI–TKI secara lebih presisi.

Korespondensi: reza.maulana@usk.ac.id (Reza Maulana)

ABSTRACT

Keywords:

renal cell carcinoma,
adaptive immunity,
tumor
microenvironment,
T-cell exhaustion,
biomarker,
immunotherapy

Background: Renal cell carcinoma (RCC), particularly clear cell RCC (ccRCC), is an immunogenic urologic malignancy with a steadily increasing incidence. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have transformed the management of advanced RCC, although primary and acquired resistance remain major challenges. This review summarizes the role of adaptive immunity, predictive biomarkers, and their therapeutic implications in RCC.

Methods: A narrative review was conducted using publications from 2021–2025 identified through major biomedical databases, supplemented by earlier landmark studies. The review focused on the tumor microenvironment (TME), T-cell exhaustion, regulatory immune populations, biomarkers, and clinical trial outcomes.

Results: Adaptive immune responses in RCC are primarily mediated by cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes; however, chronic antigen exposure induces T-cell exhaustion and progressive loss of effector function. Progenitor exhausted T cells (Tpex; PD-1+TCF1⁺) are important mediators of responsiveness to ICIs. Regulatory T cells promote immunosuppression through IL-10, TGF- β , and CTLA-4, whereas B cells and tertiary lymphoid structures (TLS) may serve as positive predictors of treatment response. Relevant biomarkers include tumor-infiltrating lymphocyte density and composition, the CD8⁺/Treg ratio, PD-L1 expression, transcriptomic immune signatures, and TLS presence. Nivolumab, nivolumab–ipilimumab, pembrolizumab–axitinib, and nivolumab–cabozantinib have demonstrated meaningful clinical benefit.

Conclusion: Adaptive immunity is central to RCC pathogenesis and therapeutic response. Integrating multimodal immune biomarkers may support more precise selection between dual-ICI and ICI–TKI regimens.

PENDAHULUAN

Kanker ginjal, terutama karsinoma sel ginjal (renal cell carcinoma/RCC), merupakan salah satu keganasan urologi yang paling sering dijumpai secara global, dengan insiden yang terus meningkat dalam dua dekade terakhir. Data epidemiologi terkini menunjukkan bahwa RCC menyumbang sekitar 2–3% dari seluruh kasus kanker pada orang dewasa, dengan clear cell RCC (ccRCC) sebagai subtype terbanyak ($\geq 75\%$), diikuti papillary dan chromophobe RCC. Pada stadium lanjut, angka ketahanan hidup 5 tahun masih relatif rendah, sehingga pemahaman mendalam terhadap biologi tumor menjadi krusial.^{1,2}

Karakteristik imunogenik RCC telah diakui sejak lama, ditandai oleh adanya regresi spontan parsial

pada sebagian kecil kasus dan respons terhadap terapi sitokin awal seperti interleukin-2 (IL-2) dosis tinggi. Fakta ini menegaskan bahwa sistem imun adaptif mampu mengenali dan merespons sel RCC, walaupun respons tersebut seringkali tidak adekuat untuk mengeliminasi tumor secara menyeluruh akibat mekanisme imunosupresi yang kompleks di dalam tumor microenvironment (TME).^{3,4}

Era imunoterapi modern dengan immune checkpoint inhibitor (ICI) telah merevolusi manajemen RCC stadium lanjut. Agen seperti nivolumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA-4), pembrolizumab, avelumab, dan atezolizumab telah mendapatkan persetujuan regulatori berdasarkan bukti uji klinis fase III yang kuat. Namun demikian, masih terdapat proporsi pasien yang tidak merespons atau mengalami resistensi, sehingga identifikasi

biomarker prediktif yang akurat dan pemahaman lebih mendalam terhadap mekanisme respons imun adaptif menjadi area penelitian yang sangat aktif.^{5,6}

Tinjauan literatur ini bertujuan mengintegrasikan bukti ilmiah terkini (2021–2025) mengenai peran respons imun adaptif pada patogenesis RCC, mengidentifikasi biomarker imun yang relevan secara klinis, serta mendiskusikan implikasi terapeutik dari berbagai modalitas imunoterapi, termasuk kombinasi ICI dengan terapi target berbasis inhibitor tirosin kinase (TKI) anti-VEGFR.

RESPONS IMUN ADAPTIF DALAM PATOGENESIS RCC

Tumor Microenvironment (TME) pada RCC

TME pada RCC merupakan ekosistem kompleks yang terdiri dari sel tumor, sel-sel imun infiltrat, fibroblas, sel endotel, dan berbagai komponen matriks ekstraselular. Komposisi seluler TME pada ccRCC secara khas menunjukkan infiltrasi yang kaya akan limfosit T sitotoksik (CD8+) dan sel T regulator (Treg), disertai akumulasi makrofag terkait-tumor (TAM) dengan fenotip M2 yang bersifat immunosupresif. Studi single-cell RNA sequencing terbaru mengungkapkan heterogenitas sel imun yang jauh lebih kompleks dibandingkan karakterisasi konvensional, dengan identifikasi subpopulasi limfosit T dengan karakteristik exhaustion yang berbeda-beda.^{7,8}

Hilangnya fungsi gen VHL (Von Hippel-Lindau) pada sebagian besar ccRCC mengakibatkan stabilisasi HIF-1 α /HIF-2 α , yang selanjutnya mendorong overekspresi VEGF, PDGF, dan berbagai sitokin immunosupresif termasuk TGF- β dan IL-10.⁹ Lingkungan hipoksik akibat disregulasi jalur HIF ini secara langsung mempengaruhi diferensiasi dan fungsi sel imun adaptif, mendorong polarisasi ke fenotip immunosupresif dan menghambat aktivitas sel T sitotoksik. Jalur ini menjadi dasar rasional kombinasi terapi antiangiogenik (TKI-VEGFR) dengan ICI dalam penatalaksanaan RCC.¹⁰

Limfosit T CD8+ dan Mekanisme Exhaustion

Limfosit T CD8+ sitotoksik (CTL) merupakan

efektor utama respons imun adaptif antitumor. Pada RCC, CTL mengenali antigen tumor yang dipresentasikan melalui kompleks MHC-I dan menginduksi apoptosis sel tumor melalui mekanisme perforin/granzyme dan jalur FasL-Fas. Infiltrasi CTL yang tinggi secara konsisten berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik pada berbagai sub tipe RCC.^{11,12}

Namun, paparan kronik terhadap antigen tumor di TME menginduksi keadaan exhaustion sel T, yang ditandai oleh ekspresi berlebih dari reseptor inhibitor seperti PD-1, TIM-3, LAG-3, dan TIGIT. Sel T exhausted menunjukkan penurunan kapasitas proliferasi, produksi sitokin (IFN- γ , TNF- α , IL-2), dan aktivitas sitolitik. Penelitian terbaru mengidentifikasi subpopulasi progenitor exhausted (Tpex: PD-1+TCF1+) yang memiliki kapasitas self-renewal dan berperan sebagai prekursor sel T efektif pasca terapi ICI. Keberadaan populasi Tpex ini berkorelasi kuat dengan respons terhadap anti-PD-1.^{11,12}

Sel T Regulator dan Imunosupresi

Treg (CD4+CD25+FOXP3+) berperan sebagai penghambat respons imun antitumor melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi sitokin immunosupresif (IL-10, TGF- β , IL-35), ekspresi CTLA-4 yang berkompetisi mengikat ligan CD80/CD86 pada APC, serta induksi apoptosis sel efektor melalui konsumsi IL-2 dan granzyme B. Infiltrasi Treg yang tinggi di TME RCC berkorelasi secara negatif dengan prognosis dan berkorelasi positif dengan stadium tumor yang lebih lanjut.^{13,14}

Rekrutmen Treg ke TME difasilitasi oleh berbagai kemokin yang diproduksi sel tumor, termasuk CCL22 yang berinteraksi dengan CCR4 pada permukaan Treg. Selain itu, ekspresi adenosine receptor A2A pada Treg merespons akumulasi adenosine ekstraselular yang dihasilkan oleh CD73+/CD39+ tumor-infiltrating lymphocytes, menciptakan lingkaran umpan balik immunosupresif yang semakin memperkuat immune escape.^{13,14}

Sel B dan Imunitas Humoral

Peran sel B pada imunitas antitumor RCC semakin mendapat perhatian. Sel B dapat berfungsi sebagai

sel penyaji antigen profesional yang mengaktivasi CTL, serta memproduksi antibodi yang memfasilitasi antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Struktur limfoid tersier (TLS) yang terbentuk di TME RCC dan kaya akan sel B folikular berkorelasi dengan respons yang lebih baik terhadap ICI. Di sisi lain, sel B regulator (Breg) yang memproduksi IL-10 dapat bersifat immunosupresif.¹⁵

Penelitian dengan single-cell sequencing menunjukkan bahwa sel plasma intra-tumoral yang memproduksi IgG dan IgA dapat membentuk kompleks imun dengan sel tumor RCC, mengaktivasi jalur Fc receptor pada makrofag dan sel NK. Keberadaan TLS dengan germinal center yang aktif merupakan prediktor independen respons terhadap terapi kombinasi ICI yang menjanjikan dalam pengembangan biomarker baru.¹⁵

BIOMARKER IMUN ADAPTIF PADA RCC

Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TIL)

TIL merupakan biomarker histopatologis yang paling banyak diteliti pada RCC. Densitas dan komposisi TIL, yang dievaluasi melalui imunohistokimia atau multipleks immunofluorescence, memberikan informasi prognostik dan prediktif yang signifikan. Rasio CD8+/Treg yang tinggi berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik, sementara dominansi Treg berasosiasi dengan prognosis buruk dan resistensi terhadap ICI. Metode penilaian TIL yang terstandarisasi, termasuk sistem skoring digital berbasis AI, sedang aktif dikembangkan untuk keperluan uji klinis.^{16,17}

Studi terbaru menggunakan platform spatial transcriptomics mengungkapkan bahwa distribusi spasial TIL di dalam TME—bukan hanya densitasnya—memiliki signifikansi prognostik yang independen. Sel T yang terlokalisasi di zona invasif tumor menunjukkan profil ekspresi gen yang berbeda dibandingkan sel T yang berada di stroma perifer, dengan implikasi potensial terhadap prediksi respons terapi.¹⁸

Ekspresi PD-L1 sebagai Biomarker

Ekspresi PD-L1 (CD274) pada sel tumor maupun

sel imun di TME secara logis merupakan kandidat biomarker prediktif untuk terapi anti-PD-1/PD-L1. Namun, validitasnya pada RCC terbukti lebih kompleks dibandingkan pada kanker paru. Pada uji klinis CheckMate 025, nivolumab menunjukkan manfaat yang signifikan terlepas dari status PD-L1, sementara pada CheckMate 214 (nivolumab + ipilimumab), ekspresi PD-L1 $\geq 1\%$ tidak dapat memprediksi respons secara konsisten. Ketidakkonsistenan ini sebagian disebabkan oleh variabilitas temporal dan spasial ekspresi PD-L1, perbedaan antibodi dan sistem skoring antar assay, serta kontribusi PD-L1 yang diekspresikan oleh TIL (bukan hanya sel tumor).¹⁹

Biomarker Berbasis Darah (Liquid Biopsy)

Profil imun perifer sebagai cerminan respons imun sistemik semakin dieksplorasi sebagai biomarker yang mudah diakses. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio platelet-limfosit (PLR) pretreatment berkorelasi dengan prognosis dan respons terapi pada RCC, meskipun spesifisitasnya masih terbatas. Subpopulasi limfosit perifer yang lebih spesifik, termasuk sel T memori stem (TSCM), sel T effector (Teff), dan rasio Treg/Th17 di darah perifer, menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan respons terhadap ICI dalam beberapa studi kohort.²⁰

ctDNA (circulating tumor DNA) dan tumor mutational burden (TMB) yang diukur melalui liquid biopsy merupakan biomarker molekuler yang sedang intensif dievaluasi. TMB yang tinggi secara hipotesis berkorelasi dengan neoantigen load yang lebih tinggi, yang seharusnya meningkatkan imunogenisitas tumor dan respons terhadap ICI. Namun, pada RCC, hubungan antara TMB dan respons ICI tidak sekuat yang diamati pada kanker paru atau melanoma, menunjukkan bahwa mekanisme resistensi pada RCC mungkin lebih bergantung pada faktor TME daripada mutational load semata.²¹

IMPLIKASI TERHADAP IMUNOTERAPI

Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Monoterapi

Nivolumab (anti-PD-1) menjadi ICI pertama yang mendapat persetujuan FDA untuk RCC stadium lanjut berdasarkan hasil CheckMate 025, menunjukkan

peningkatan OS dibandingkan everolimus pada lini kedua. Studi tersebut membuka era baru imunoterapi RCC dan menegaskan konsep bahwa pengaktifan kembali sel T exhausted melalui blokade PD-1/PD-L1 dapat menghasilkan respons klinis yang bermakna dan tahan lama pada sebagian pasien.

Mekanisme respons terhadap anti-PD-1 pada RCC melibatkan reaktivasi progenitor sel T exhausted (Tpex) yang mengekspresikan TCF1, ekspansi klonal CTL, peningkatan infiltrasi TIL, dan restorasi kapasitas produksi sitokin antitumor. Durabilitas respons yang diamati pada responder—dengan sebagian pasien menunjukkan respons yang bertahan bertahun-tahun—mencerminkan kemampuan memori imunologis yang diinduksi oleh terapi ini.¹⁴

Kombinasi Dual Checkpoint Blockade: Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4

Kombinasi nivolumab dan ipilimumab (NIVO+IPI) sebagai terapi lini pertama pada RCC risiko menengah-buruk telah mendapat persetujuan berdasarkan CheckMate 214 yang menunjukkan keunggulan OS dan ORR dibandingkan sunitinib. Pembaruan data jangka panjang (follow-up ≥ 5 tahun) mengkonfirmasi durabilitas manfaat ini, dengan kurva survival yang terus menunjukkan plateau, mengindikasikan kemungkinan kesembuhan fungsional pada subgroup pasien tertentu.²²

Kombinasi dual ICI bekerja secara sinergis melalui mekanisme yang saling melengkapi: blokade CTLA-4 terutama meningkatkan priming dan ekspansi sel T di kelenjar limfe regional, sementara blokade PD-1 terutama memulihkan fungsi sel T yang exhausted di dalam TME. Sinergi ini menghasilkan repertoire respons imun antitumor yang lebih luas, termasuk terhadap neoantigen yang mungkin tidak direspons oleh monoterapi.²²

Kombinasi ICI dengan TKI Anti-VEGFR

Rasional biologis kombinasi ICI dengan TKI anti-VEGFR didasarkan pada mekanisme saling menguntungkan: TKI mengurangi imunosupresi yang dimediasi VEGF di TME (normalisasi vaskuler, reduksi TAM M2, peningkatan rekrutmen CTL), sementara ICI

mempertahankan aktivitas sel T. Kombinasi ini telah terbukti efektif dalam beberapa uji klinis besar.²³

Pembrolizumab + Axitinib (KEYNOTE-426): Menunjukkan keunggulan OS, PFS, dan ORR dibandingkan sunitinib pada seluruh subgroup risiko IMDC, termasuk risiko baik, yang tidak merespons dual ICI secara bermakna. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi ICI-TKI memiliki profil aktivitas yang berbeda dibandingkan dual ICI. Nivolumab + Cabozantinib (CheckMate 9ER): Menunjukkan keunggulan OS, PFS, dan ORR dibandingkan sunitinib, dengan profil toksisitas yang dapat dikelola. Cabozantinib yang juga menarget MET dan AXL memberikan keuntungan tambahan dalam mengatasi mekanisme resistensi.²⁴

Strategi Imunoterapi Baru dan Terapi Seluler

Terapi adoptif sel T, termasuk tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy dan sel T dengan chimeric antigen receptor (CAR-T), sedang dalam tahap pengembangan awal untuk RCC. Tantangan utama meliputi identifikasi antigen target yang spesifik (CAIX, CD70, ENPP3), efisiensi trafficking ke TME, dan mengatasi imunosupresi intra-tumoral. Uji klinis fase I/II menunjukkan keamanan yang dapat diterima dengan tanda-tanda awal efikasi.

Vaksin neoantigen yang dipersonalisasi, yang memanfaatkan profil mutasi tumor individual untuk menghasilkan respons CTL yang sangat spesifik, merupakan pendekatan yang menjanjikan. Teknologi mRNA vaccine telah mempersingkat waktu produksi secara dramatis, dan beberapa uji klinis fase I/II sedang berlangsung untuk mengevaluasi kombinasinya dengan ICI pada RCC. Pendekatan ini sesuai dengan konsep respons imun adaptif yang personal dan spesifik-antigen.

Blokade checkpoint generasi berikutnya yang menarget LAG-3, TIM-3, TIGIT, dan BTLA sedang dievaluasi baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan anti-PD-1 pada RCC. Pendekatan kombinatorial yang rasional, berdasarkan pemahaman mendalam terhadap co-expression pattern dari checkpoint molecules pada TIL, diharapkan dapat mengatasi resistensi terhadap ICI generasi pertama.

Relatlimab (anti-LAG-3) + nivolumab telah mendapat persetujuan pada melanoma dan menjadi prototipe kombinasi ini.

DISKUSI

Kemajuan dalam pemahaman biologi respons imun adaptif pada RCC dalam lima tahun terakhir telah bersifat transformatif, tidak hanya dari perspektif ilmiah dasar tetapi juga dalam konteks translasional dan klinis. Konvergensi antara platform teknologi baru—single-cell omics, spatial transcriptomics, dan analisis sistem imun berbasis AI—dengan uji klinis berskala besar telah menghasilkan peta imun TME yang jauh lebih resolusi tinggi dibandingkan sebelumnya.²⁵ Salah satu paradigma yang semakin menguat adalah konsep ‘imun phenotyping’ tumor sebagai dasar stratifikasi terapi. RCC dengan fenotip ‘immune-inflamed’ (hot), yang ditandai oleh TIL tinggi, ekspresi PD-L1, dan tanda tangan IFN- γ aktif, cenderung merespons lebih baik terhadap ICI. Sebaliknya, RCC ‘immune-excluded’ dan ‘immune-desert’ memerlukan pendekatan yang berbeda, mungkin termasuk kombinasi agen yang memodifikasi TME secara fundamental.²⁶

Dalam konteks ini, pemilihan kombinasi ICI-TKI versus dual ICI harus dilandasi oleh pemahaman terhadap profil imun tumor individual.⁶ Bukti emerging dari analisis biomarker retrospektif uji klinis besar menunjukkan bahwa pasien dengan TME inflamasi tinggi mungkin mendapat manfaat lebih dari dual ICI (NIVO+IPI), sementara pasien dengan TME kurang inflamasi mungkin lebih diuntungkan dari kombinasi ICI-TKI yang dapat memodifikasi vaskuler TME.²⁶ Konfirmasi prospektif hipotesis ini melalui uji klinis berbasis biomarker masih diperlukan.

Tantangan metodologis yang signifikan meliputi standarisasi penilaian biomarker imun, validasi lintas kohort dari tanda tangan genomik, dan pengembangan platform diagnostik yang terintegrasi dan dapat diimplementasikan secara klinis rutin. Selain itu, aksesibilitas terapi ICI yang masih terbatas di banyak negara berkembang, termasuk Indonesia, menjadikan penelitian mengenai faktor prediktif

respons sebagai prioritas tinggi untuk memastikan efisiensi alokasi sumber daya kesehatan.

SIMPULAN

Respons imun adaptif, yang dimediasi terutama oleh limfosit T CD8+ sitotoksik dalam interaksi kompleks dengan Treg, sel B, sel NK, dan komponen seluler lain di TME, memegang peran sentral dalam patogenesis dan progresi RCC. Mekanisme immune escape—khususnya melalui jalur PD-1/PD-L1, akumulasi Treg, dan exhaustion sel T—telah menjadi target terapeutik yang berhasil dieksplotasi oleh generasi imunoterapi saat ini.

Biomarker imun yang paling relevan secara klinis meliputi komposisi dan densitas TIL (terutama rasio CD8+/Treg), ekspresi PD-L1, profil tanda tangan imun berbasis transcriptomik, serta keberadaan TLS. Integrasi biomarker ini dalam algoritma stratifikasi klinis diharapkan dapat memandu pemilihan terapi secara lebih presisi. Kombinasi ICI—baik dual checkpoint blockade maupun ICI-TKI—telah terbukti superior dibandingkan terapi konvensional dan menjadi standar lini pertama pada RCC stadium lanjut, dengan pilihan regimen yang semakin terindividualisasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, Flippot R, Van Allen EM, Wu CJ, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition — novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr;18(4):199–214. doi:10.1038/s41571-020-00455-z
2. Barragan-Carrillo R, Scavuzzo A, Jimenez-Rios MA, Sobrevilla-Moreno N. Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Guideline Updates. *Eur Urol Focus*. 2025 May;11(3):436–9. doi:10.1016/j.euf.2025.04.001
3. Krishna C, DiNatale RG, Kuo F, Srivastava RM, Vuong L, Chowell D, et al. Single-cell sequencing links multiregional immune landscapes and tissue-resident T cells in ccRCC to tumor topology and

- therapy efficacy. *Cancer Cell*. 2021 May;39(5):662-677.e6. doi:10.1016/j.ccell.2021.03.007
4. Zhang H, Liu Y, Liu W, Lin A, Fang Y, Qu L, et al. Single-cell sequencing technology in renal cancer: insights into tumor biology and clinical application. *Biomark Res*. 2025 Oct 1;13(1):121. doi:10.1186/s40364-025-00811-0
 5. Rysz J, Ławiński J, Franczyk B, Gluba-Sagr A. Immune Checkpoint Inhibitors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 11;26(12):5577. doi:10.3390/ijms26125577
 6. Parikh M, Bajwa P. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Semin Nephrol*. 2020 Jan;40(1):76–85. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.12.009
 7. Wen H, Zheng S, Zhu X, Wang L, Chen D. Characteristics of the tumor microenvironment and potential immunotherapy strategies in renal cell carcinoma. *Front Immunol*. 2025 Sep 2;16:1643533. doi:10.3389/fimmu.2025.1643533
 8. Shapiro DD, Dolan B, Lakloul IA, Rassi S, Lozar T, Emamekhoo H, et al. Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. *Cancers*. 2023 Apr 27;15(9):2500. doi:10.3390/cancers15092500
 9. Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, Aragonés J. Hypoxia-Inducible Factor 2-Dependent Pathways Driving Von Hippel–Lindau-Deficient Renal Cancer. *Front Oncol*. 2018 Jun 8;8:214. doi:10.3389/fonc.2018.00214
 10. Mazumder S, Higgins PJ, Samarakoon R. Downstream Targets of VHL/HIF- α Signaling in Renal Clear Cell Carcinoma Progression: Mechanisms and Therapeutic Relevance. *Cancers*. 2023 Feb 19;15(4):1316. doi:10.3390/cancers15041316
 11. Zhang B, Liu J, Mo Y, Zhang K, Huang B, Shang D. CD8⁺ T cell exhaustion and its regulatory mechanisms in the tumor microenvironment: key to the success of immunotherapy. *Front Immunol*. 2024 Sep 20;15:1476904. doi:10.3389/fimmu.2024.1476904
 12. Zhong T, Sun S, Zhao M, Zhang B, Xiong H. The mechanisms and clinical significance of CD8⁺ T cell exhaustion in anti-tumor immunity. *Cancer Biol Med*. 2025 Jun 10;1–21. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0628
 13. Li Z, Ruan S, Yu Y, Xiang H, Mi W. Tertiary lymphoid structures in renal cell carcinoma: from heterogeneity dissection to translational precision immunotherapy. *Front Immunol*. 2026 Jan 29;16:1732056. doi:10.3389/fimmu.2025.1732056
 14. Xu W, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2020 Mar;17(3):137–50. doi:10.1038/s41585-020-0282-3
 15. Wang Y qi, Chen W jin, Li W yan, Pan X wu, Cui X. Impact of interaction networks of B cells with other cells on tumorigenesis, progression and response to immunotherapy of renal cell carcinoma: A review. *Front Oncol*. 2022 Nov 17;12:995519. doi:10.3389/fonc.2022.995519
 16. Presti D, Dall’Olio FG, Besse B, Ribeiro JM, Di Meglio A, Soldato D. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive biomarker of response to checkpoint blockers in solid tumors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Sep;177:103773. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103773
 17. Xu W, Jiang X, Guan C, Gu M. The prognostic and predictive value of tumor infiltrating Macrophage and Neutrophil in patient with clear cell renal cell carcinoma: Tumor infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 13;99(46):e23181. doi:10.1097/MD.00000000000023181
 18. Bian B, Cao Y, Yang JYH. Estimating tumour immune infiltration: methodological convergence across histology and spatial technologies. *Brief Bioinform*. 2026 May 4;27(3):bbag176. doi:10.1093/bib/bbag176

19. You W, Shang B, Sun J, Liu X, Su L, Jiang S. Mechanistic insight of predictive biomarkers for antitumor PD-1/PD-L1 blockade: A paradigm shift towards immunome evaluation (Review). *Oncol Rep.* 2020 Jun 11;44(2):424–37. doi:10.3892/or.2020.7643
20. Shan G. Elevated preoperative inflammatory ratios (NLR/PLR) predict adverse pathology and poor surgical outcomes in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *Am J Transl Res.* 2026;18(1):552–62. doi:10.62347/YQII7093
21. Mishima S, Nakamura Y, Tukachinsky H, Taniguchi H, Kadowaki S, Kato K, et al. Validity and utility of blood tumor mutational burden (bTMB) is dependent on circulating tumor DNA (ctDNA) shed: SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN. *J Liq Biopsy.* 2023 Sep;1:100003. doi:10.1016/j.jlb.2023.100003
22. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829–41. doi:10.1056/NEJMoa2026982
23. Lee WS, Yang H, Chon HJ, Kim C. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity. *Exp Mol Med.* 2020 Sep;52(9):1475–85. doi:10.1038/s12276-020-00500-y
24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D, 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. *Nat Med.* 2025 Oct;31(10):3475–84. doi:10.1038/s41591-025-03867-5
25. Chipuc S, Bogdan H, Serban D, Badiu DC, Zgura A, Anghel R. Immunotherapeutic Innovations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Current Strategies and Future Directions. *Cancer Diagn Progn.* 2024 Sep 1;4(5):558–62. doi:10.21873/cdp.10363
26. Racacho KJ, Shiao YP, Villa R, Mahri S, Tang M, Lin TY, et al. The tumor immune microenvironment: implications for cancer immunotherapy, treatment strategies, and monitoring approaches. *Front Immunol.* 2025 Sep 22;16:1621812. doi:10.3389/fimmu.2025.1621812