

# 肾 癌

名誉主编

樊代明

主 编

李长岭

副主编

陈立军 张爱莉 齐 隽 李 响 韩苏军

编 委 (姓氏笔画排序)

王 栋 王东彬 孔广起 师长进 朱 煜

刘孝东 何卫阳 张 进 张 炜 张 超

张志凌 张崔建 陈惠庆 易发现 赵志红

种 铁 施国海 袁建林 顾正勤 郭剑明

盛锡楠 章小平 韩苏军 曾 浩

秘 书

王 栋

# 第一章

## 流行病学

肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）简称肾癌，是源于肾小管上皮的恶性肿瘤，占肾脏恶性肿瘤的80%~90%。在世界范围内，RCC的发病率占成人恶性肿瘤的2%~3%，分布有明显地域差异，北美、西欧等国发病率最高。发病可见于各年龄段，高发在50~70岁，男女比例约为2:1。据GLOBOCAN 2020统计，全球RCC发病率居恶性肿瘤第14位，死亡率居第15位。年龄标化发病率男性6.1/10万，女性3.2/10万。年龄标化死亡率男性4.6/10万，女性1.8/10万。

据2019中国肿瘤登记数据显示，2016年肿瘤登记地区肾及泌尿系统不明癌居全部癌症发病第17位，最常见为RCC，占77.38%。肿瘤登记地区RCC发病率为4.02/10万，男性（5.15/10万）高于女性（2.86/10万），城市（5.17/10万）高于农村（2.86/10万）。肾及泌尿系统不明癌居全部癌症死亡第18位。登记地区RCC死亡率为1.37/10万，男性（1.79/10万）高于女性（0.94/10万），城市（1.77/10万）高于农村（0.96/10万）。

## 第二章

# 预防及筛查

### 第一节 预防

RCC病因不明确，可能与吸烟、肥胖、高血压、长期血透等有关，少数与遗传因素有关（表30-2-1）。

表 30-2-1 肾细胞癌预防推荐意见

推荐意见	推荐等级
保持良好生活习惯，吸烟者建议戒烟 <sup>a</sup>	强
肥胖者建议控制体重 <sup>b</sup>	强
预防与控制高血压 <sup>c</sup>	弱

a. 吸烟是RCC中度危险因素。有吸烟史者RCC相对危险度为1.3；正在吸烟者为1.6。吸烟是目前唯一公认的RCC环境危险因素。

b. 研究显示：RCC风险随体重指数增加而增长，具体机制不明，可能与肥胖增加雄性和雌性激素释放，或与脂肪细胞释放某些细胞因子相关。

c. 研究显示，高血压及其相关药物使用是RCC发病的可能因素。可使发病风险增加1.4~2倍。

### 第二节 筛查

不同分期RCC预后差异较大。欧洲泌尿外科学会（European Association of Urology, EAU）指南显示，I期至IV期5年肿瘤特异生存（cancer specific survival, CSS）分别为91%、74%、67%、32%，因此早诊早治可明显提高生存率。结合美国泌尿外科学会（American Urological Association, AUA）和EAU指南及相关文献，本指南对RCC早期筛查提出如下推荐意见。

#### 1 对象

推荐对以下RCC高危人群进行筛查（表30-2-2）。

表 30-2-2 肾细胞癌高危人群筛查对象推荐意见

推荐意见	推荐等级
有家族史或合并遗传性综合征 <sup>a</sup>	强
终末期肾病 <sup>b</sup>	强
与终末期肾病长期透析相关的获得性囊性肾病 <sup>c</sup>	强
肾移植患者 <sup>d</sup>	强
存在其他 RCC 危险因素的人群 <sup>e</sup>	弱

a. VHL 综合征（VHL 基因突变）、结节性硬化症（TSC1/2 突变）、遗传性乳头状 RCC（MET 基因突变）等遗传性肿瘤患者。对存在 RCC 家族史或家族中存在多发肿瘤病史的人群，也推荐积极筛查 RCC。

b. 终末期肾病（end stage renal disease, ESRD），RCC 风险为普通人的 5~35 倍。

c. 与 ESRD 长期透析相关的获得性囊性肾病（acquired cystic kidney disease, ARCD），RCC 风险与透析时间成正比。且发病更年轻，肿瘤常为双侧和多发，组织病理学呈现乳头状结构。

d. 肾移植，RCC 风险比普通人群高 10~100 倍，可发生在原肾，也可在移植肾。

e. 对有 RCC 危险因素（吸烟，肥胖，高血压等）人群，尤其男性应积极筛查。

## 2 方案

RCC 筛查与诊断主要靠影像学检查，确诊需病理学检查表 30-2-3。

表 30-2-3 肾细胞癌筛查方案推荐意见

推荐意见	推荐等级
肾脏超声 <sup>a</sup>	强
尿常规 <sup>b</sup>	弱

a. 超声检查经济、简便、无辐射，普及率高，是目前最常用的初检手段，适宜人群筛查。灰阶超声能示肿瘤大小、位置、与周围组织的关系。彩色多普勒超声能示肿瘤血供状态，亦能对静脉瘤栓作初步评价。超声检查对囊实性肾肿瘤鉴别有较高敏感性。对高危人群建议每一年一次行肾脏超声检查，可疑者建议 CT 或 MRI。

b. 尿常规：约 35% RCC 出现血尿（肉眼或镜下血尿），简便易行，应常规检查。

## 第三章

## 诊断

## 第一节 临床表现

见表30-3-1。

表30-3-1 肾细胞癌临床表现推荐意见

推荐意见		推荐等级
临床症状 <sup>a</sup>	原发灶症状 <sup>b</sup>	强
	转移灶症状 <sup>c</sup>	强
	副瘤综合征 <sup>d</sup>	强
体格检查 <sup>e</sup>		强

a. 多数患者早期无自觉症状，多在健康查体或其他疾病诊疗中发现。随早期筛查逐步普及，无症状早期RCC收治率显著提高，疗效也显著提升。

b. 原发灶症状：①血尿：通常为间歇性、无痛性全程肉眼血尿或镜下血尿。常于肿瘤穿破肾盏，肾盂后出现。②疼痛：缺乏特异性，常为腰部钝痛或隐痛。常因肿瘤生长牵扯肾包膜或侵犯腰肌及邻近器官所致。血尿严重时會形成血块，后者通过输尿管可引起肾绞痛或肾区疼痛，进一步可致排尿痛、排尿困难，甚至尿潴留。③腹部包块：肾脏较为隐蔽，肿瘤生长较大或位于肾下极时才发现腹部包块。若较为肥胖则更难发现。④RCC“三联征”：肉眼血尿、腰痛和腹部包块同时出现，多数已属中晚期。

c. 转移灶症状：部分患者以转移灶表现为首诊或伴发症状，如骨痛、骨折、咳嗽、咯血等。体检可见颈淋巴结肿大、继发性精索静脉曲张及双下肢水肿等，后者提示肿瘤侵犯肾静脉和下腔静脉可能。晚期也可表现消瘦、乏力、纳差等恶病质症状。

d. 副瘤综合征：临床表现不由原发肿瘤或转移灶所在部位直接引起，而是由肿瘤分泌物质间接引起异常免疫反应或不明原因引起的机体内分泌、神经、消化、造血、骨关节、肾脏及皮肤等系统发生病变，并出现相应临床表现，如高血压、血沉增快、红细胞增多症、肝功异常、高钙血症、高血糖、神经肌肉病变、淀粉样变性、溢乳症、凝血机制异常等，被称为副瘤综合征。

e. 体格检查：肾脏解剖部位较深，RCC又起病隐匿，故体检对RCC的诊断价值有限。腹部肾区触及表面光滑的肿块，并随呼吸活动，若肿块固定则提示可能侵犯相邻组织。体检还可发现颈淋巴结肿大、继发性精索静脉曲张及双下肢水肿等，后者提示肿瘤侵犯肾静脉和下腔静脉可能。

## 第二节 实验室及细胞学检查

见表30-3-2。

表 30-3-2 肾细胞癌实验室及细胞学检查推荐意见

推荐意见		推荐等级
实验室检查 <sup>a</sup>	肾功能、肝功能、全血细胞计数、血红蛋白、血钙、血沉、碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶、尿常规	强
细胞学检查 <sup>b</sup>	尿脱落细胞学检查	弱

a. 实验室检查：目前尚无公认用于RCC辅助诊断的血清肿瘤标志物，实验室检查可了解和评估肾功及全身系统功能，以助制定相应治疗措施。常见异常包括血尿、红细胞增多、血沉增快、高血糖、高血钙、Hb低、肝功及肾功异常等。

b. 对靠近或怀疑侵犯肾集合系统的中央型肿物，应考虑尿细胞学检查，必要时考虑输尿管镜检，以排除尿路上皮癌。

## 第三节 影像学检查

对RCC筛查、发现、定位、定性、分期及治疗后随访全程均有重要作用（30-3-3）。

表 30-3-3 肾细胞癌影像学检查

推荐意见	推荐等级
CT平扫和多期增强扫描 <sup>a</sup>	强
MRI <sup>b</sup>	强
超声 <sup>c</sup>	弱
超声造影 <sup>d</sup>	弱
核素肾动态显像 <sup>e</sup>	弱
核素骨扫描 <sup>f</sup>	弱
PET/PET-CT <sup>g</sup>	弱

a. CT：是RCC术前诊断、分期及术后随访最常用的检查方法，包括CT平扫和多期增强扫描。①CT扫描可对大多数肾肿瘤进行定性诊断，具有较高的诊断敏感性和特异性。对透明细胞性RCC（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）多具有较典型的造影剂“快进快出”表现：平扫多呈不均匀等/低密度的类圆形肿块，增强后皮髓质期呈中-高度强化，实质期肿瘤密度低于肾实质。肿瘤内坏死、出血较常见。但需注意，CT对部分少见类型RCC与良性肿瘤如嗜酸细胞腺瘤和乏脂型血管平滑肌脂肪瘤鉴别有一定困难。②除定性诊断外，CT还能为术前提供更多信息：肿瘤侵犯范围，包括静脉系统、邻近器官是否受侵（T分期），区域淋巴结是否转移（N分期），扫描范围内有无其他器官转移（M分期），有无变异血管（CTA）及双肾形态及功能的粗略评估等。③CT还是治疗后随访的重要手段。

b. MRI：是RCC诊断及随访较常用的检查方法，尤其适用于碘造影剂过敏、肾功损害、妊娠或其他不宜行CT检查者。与CT相比，MRI诊断肾脏小的占位病变和静脉瘤栓的敏感性和特异性更高。MRI对肾脏囊性病变内结构的显示及出血性肾囊肿的鉴别诊断也更具优势。

c. 超声对肾肿瘤筛查、诊断、术中治疗及随访等均起重要作用。①超声诊断肾肿瘤的敏感性及其特异性低于CT，但对肾囊性病变的准确性较高。特别是彩色多普勒超声对显示肿瘤内部和周边血流情况、判断瘤内有无坏死液化等具有重要意义。②超声无辐射且灵活便捷，常规用于引导穿刺活检，还常用于术中探查确定手术范围，包括肿瘤位置，对肾静脉、下腔静脉及右心房内瘤栓的范围可做出清晰判断。③超声还可观察淋巴结肿大及脏器转移等情况。但超声检查范围较局限，且易受分辨率、患者条件及操作经验等影响，对肿瘤分期准确性不如CT。

d. 超声造影（contrast enhanced ultrasonography, CEUS）对肾肿瘤良、恶性鉴别敏感性（>88%）较

高和特异性（50%~80%）相对高。肾恶性肿瘤多表现高增强、不均匀增强，消退迅速；良性肿瘤则以低增强、均匀增强，消退缓慢为主。

e.核素肾动态显像：可动态了解肾脏血流灌注、肾小球滤过及泌尿系统的结构和功能，主要用于评价双肾功能，有助于指导手术方案决策。

f.核素骨扫描：有骨疼痛或碱性磷酸酶升高者推荐骨扫描以明确有否骨转移。

g.PET或PET-CT：对RCC原发灶诊断敏感性较低，主要用于远处转移灶评估，具有较高敏感性和特异性。

#### 第四节 肾囊性肿物的 Bosniak 分类

见表30-3-4。

表 30-3-4 肾囊性肿物 Bosniak 分类的影像学特征及处理方式

Bosniak 分类	影像学特征	恶性肿瘤风险	处理方式
I	密度均匀，囊壁光滑，无分隔，无钙化，无强化	<2%	定期随访
II	可有小分隔，囊壁或分隔有小钙化，无明显强化；直径<3cm，边缘光滑，无明显强化的高密度囊肿	0~14%	定期随访
II F	可有多个小分隔，有较粗大钙化，囊壁无明显强化，直径>3cm或完全肾实质内无明显强化的高密度囊肿	20%	定期监测
III	囊壁或分隔增厚，有粗大钙化，囊壁或分隔有明显强化	30%~60%	手术治疗
IV	囊壁或分隔不规则增厚，有粗大钙化，多发壁结节或软组织肿块，伴明显强化	90%~100%	手术治疗

#### 第五节 肾肿瘤穿刺活检

见表30-3-5。

表 30-3-5 肾肿瘤穿刺活检推荐意见

推荐意见	推荐等级
决定肾肿瘤穿刺活检时，需成立泌尿外科、影像科、超声科、病理科在内的MDT to HIM团队，并充分说明所选方案的获益及风险 <sup>a</sup>	强
拟接受消融治疗或等待观察的肾脏小肿瘤，应行穿刺活检 <sup>b</sup>	强
mRCC系统性治疗前，如无病理，应行穿刺活检 <sup>c</sup>	强
肾肿瘤穿刺活检可在超声或CT引导下进行 <sup>d</sup>	强
在进行肾肿瘤活检时推荐使用同轴技术 <sup>e</sup>	强
肾脏囊性肿物不推荐行穿刺活检 <sup>f</sup>	强
对准备手术治疗的肾肿瘤无须进行穿刺活检 <sup>g</sup>	弱

a.肾肿瘤穿刺活检对病理诊断有重要价值，但对评估坏死及肉瘤样/横纹肌样改变等不良预后特征有局限性。肾肿瘤穿刺活检可能出现出血、种植转移等潜在风险，虽发生率较低，但仍需综合考虑风险、操作者技术及会否影响当前治疗方案等，由多学科整合诊治（MDT to HIM）团队做整合决定。

b.肾脏小肿瘤（small renal masses, SRMs）指最大径≤4 cm的肾脏肿瘤。不宜手术治疗的（年迈体弱或有手术禁忌）SRMs，尤其是影像学检查难以定性的SRMs，在拟行消融治疗或等待观察前，可行穿刺活检明确病理诊断，进而制定更合适的治疗方案。一项对542例SRMs行手术切除的多中心研究表明，在进行肾肿瘤活检的中心，术后病理良性比例小于未行活检的中心（5% vs 16%），表明穿刺活检可降低良性肿瘤的手术概率，避免过度治疗，进而减少相应并发症。

c.转移性肾细胞癌（metastatic renal cell cancer, mRCC）在系统治疗前，如无病理应行穿刺活检病

理确诊，同时可行组织学基因检测，对制定诊疗方案有一定指导价值。

d. 肾肿瘤穿刺活检可在超声或CT引导下进行，可用14G、18G、20G穿刺针。用18G穿刺针，在保证穿刺结果准确前提下，可以尽可能减少术后并发症。

e. 同轴技术通过同轴套管行多次活检，且可能减少肿瘤经针道种植和转移。

f. 肾囊性肿块穿刺活检的诊断率和准确性较低，不建议单独进行。有实性区域（BosniakIV型囊肿）者，考虑对实性部分穿刺活检。

g. 拟行手术治疗的肾肿瘤患者，由于腹部增强影像诊断准确率很高，无须行穿刺活检。但对拟行术前新辅助治疗者，需行穿刺活检，明确病理类型。

## 第六节 组织病理学

### 1 分类

肾肿瘤病理分类见2016版WHO分类标准（表30-3-6）。RCC常分为ccRCC和非透明细胞RCC（non-clear cell renal cell carcinoma, nccRCC），后者包括乳头状RCC、嫌色性RCC等。肾肿瘤良恶性分类见表30-3-7。

表30-3-6 WHO肾肿瘤分类（2016年版）

<b>肾细胞肿瘤</b> ccRCC 低度恶性潜能的多房囊性肾肿瘤 乳头状RCC 遗传性平滑肌瘤病RCC综合征相关性RCC 嫌色性RCC 集合管癌 肾髓质癌 MiT家族易位性RCC 琥珀酸脱氢酶缺陷相关的RCC 黏液样小管状和梭形细胞癌 获得性囊性疾病相关性RCC 透明细胞乳头状RCC 未分类的RCC 乳头状腺瘤 嗜酸细胞瘤 <b>后肾肿瘤</b> 后肾腺瘤 后肾腺纤维瘤 后肾间质瘤 <b>主要发生于儿童的肾母细胞性肿瘤和囊性细胞肿瘤</b> 肾源性残余 肾母细胞瘤 部分囊性分化的肾母细胞瘤 儿童囊性肾瘤 <b>间叶性肿瘤</b> 主要发生于儿童的间叶肿瘤 透明细胞肉瘤 横纹肌样瘤 先天性中胚层肾瘤 儿童期骨化性肾肿瘤	主要发生于成人的间叶肿瘤 平滑肌肉瘤 横纹肌样瘤 骨肉瘤 滑膜肉瘤 尤因肉瘤 血管平滑肌脂肪瘤 上皮样血管平滑肌脂肪瘤 平滑肌瘤 血管瘤 淋巴管瘤 成血管细胞瘤 肾小球旁细胞瘤 肾髓质间质细胞瘤 神经鞘瘤 孤立性纤维肿瘤 间质和上皮混合性肿瘤 囊性肾瘤 混合性上皮间质瘤 神经内分泌肿瘤 高分化神经内分泌肿瘤 大细胞神经内分泌癌 小细胞神经内分泌癌 嗜铬细胞瘤 <b>其他肿瘤</b> <b>肾造血肿瘤</b> 生殖细胞瘤
---	---

表 30-3-7 肾脏肿瘤的良、恶性分类

	恶性	良性	无法定性
<b>肾细胞肿瘤</b>	透明细胞性 RCC 多房囊性 RCC 乳头状 RCC 遗传性平滑肌瘤病 RCC 综合征相关性 RCC 嫌色性 RCC Bellini 集合管癌 肾髓质癌 Xp11.2 易位/TPE3 基因融合相关性 RCC 神经母细胞瘤相关性 RCC 黏液样小管状和梭形细胞癌 未分类的 RCC 后肾腺肉瘤	乳头状腺瘤 嗜酸细胞瘤	
<b>后肾肿瘤</b>	肾源性残余 肾母细胞瘤	后肾腺瘤 后肾腺纤维瘤 后肾间质瘤	
<b>主要发生于儿童的肾母细胞性肿瘤和囊性细胞肿瘤</b>	部分囊性分化的肾母细胞瘤 透明细胞肉瘤 横纹肌样瘤		儿童囊性肾瘤
<b>间叶性肿瘤</b>	先天性中胚层细胞肾瘤		
主要发生于儿童的间叶性肿瘤	平滑肌肉瘤 骨肉瘤 横纹肌肉瘤	儿童期骨化性肾肿瘤	
主要发生于成人的间叶性肿瘤	肾血管肉瘤 恶性纤维组织细胞瘤 上皮样血管平滑肌脂肪瘤 肾脏滑膜肉瘤 肾类癌 肾脏神经内分泌癌 原始神经外胚叶肿瘤 神经母细胞瘤 淋巴瘤 浆细胞瘤 白血病 生殖细胞肿瘤	血管平滑肌脂肪瘤 平滑肌瘤 血管瘤 淋巴管瘤 球旁细胞瘤 肾髓质间质细胞瘤 肾内神经鞘瘤 囊性肾瘤 混合性上皮和间质肿瘤 副节瘤/嗜铬细胞瘤	血管周细胞瘤 孤立性纤维瘤
<b>其他肿瘤</b>			

## 2 分级

病理分级是一个重要的预后因素，适于 ccRCC 和乳头状 RCC。2016 版病理分级在原 Fuhrman 分级系统上做了进一步调整，增加了客观评价标准，形成 WHO/ISUP 病理分级系统（表 30-3-8）。

表 30-3-8 WHO/ISUP 分级系统

分级	定义
I 级	400×镜下核仁缺如或不明显，呈嗜碱性
II 级	400×镜下核仁明显，嗜酸性；100×镜下可见但不突出
III 级	100×镜下核仁明显，嗜酸性
IV 级	明显的核多形性，多核巨细胞和/或横纹肌样和/或肉瘤样分化

### 3 分期

RCC 分期采用最广泛的是 AJCC 制定的 TNM 分期系统，目前应用的是 2017 年更新的第 8 版（表 30-3-9 及表 30-3-10）。

表 30-3-9 2017 年 AJCC 肾癌 TNM 分期

分期	标准
原发肿瘤 (T)	
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤最大径 ≤ 7cm，且局限于肾内
T1a	肿瘤最大径 ≤ 4cm，且局限于肾内
T1b	4cm < 肿瘤最大径 ≤ 7cm，且局限于肾内
T2	肿瘤最大径 > 7cm，且局限于肾内
T2a	7cm < 肿瘤最大径 ≤ 10cm，且局限于肾内
T2b	肿瘤局限于肾脏，最大径 > 10cm，且局限于肾内
T3	肿瘤侵及主要静脉或肾周围组织，但未侵及同侧肾上腺，未超过肾周围筋膜
T3a	肿瘤侵及肾静脉或其分支的肾段静脉，或侵犯肾盂系统，或侵犯肾周脂肪和/或肾窦脂肪，但是未超过肾周围筋膜
T3b	肿瘤侵及膈下的腔静脉
T3c	肿瘤侵及膈上的腔静脉或侵及腔静脉壁
T4	肿瘤侵透肾周筋膜，包括侵及邻近肿瘤的同侧肾上腺
区域淋巴结 (N)	
NX	区域淋巴结无法评估
N0	区域淋巴结无转移
N1	区域淋巴结有转移
远处转移 (M)	
M0	无远处转移
M1	有远处转移

表 30-3-10 2017 年 AJCC 肾癌临床分期/预后分组

分期	肿瘤情况		
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3 T1, T2	N0 或 N1	M0
		N1	M0
IV 期	T4 任何 T	任何 N	M0
		任何 N	M1

## 第四章

## 局限性 RCC 的治疗

局限性 RCC 是指肿瘤局限于肾脏被膜内，包括 2017 年 AJCC-TNM 分期为 T1-2N0M0 期，临床分期为 I、II 期的 RCC。

## 第一节 手术治疗

见表 30-4-1。

表 30-4-1 局限性 RCC 手术治疗推荐意见

推荐意见	推荐等级
局限性 RCC 的治愈性治疗首选外科手术 <sup>a</sup>	强
T1a 期 RCC 患者，条件允许，首选 PN； T1b 期 RCC 患者，条件允许，可采用 PN <sup>b</sup>	强
影像学肾肿瘤评分系统可用于 PN 手术的风险评估 <sup>c</sup>	弱
PN 应首先保证切缘阴性 <sup>d</sup>	强
PN 发生切缘阳性者应根据肿瘤学特点及患者意愿选择 RN 或严密随访 <sup>e</sup>	弱
对遗传性多发肿瘤，条件允许，应尽量行 PN <sup>f</sup>	强
对条件允许的 T2 期 RCC 也可选择 PN，否则接受 RN <sup>g</sup>	弱
临床无肾上腺受累时，不支持同期切除患侧肾上腺 <sup>h</sup>	强
不推荐局限性 RCC 常规开展淋巴清扫术 <sup>i</sup>	强
开放手术、腹腔镜手术或机器人辅助技术均可用于 RCC 的外科治疗 <sup>j</sup>	强
不推荐局限性 RCC 患者术后接受辅助治疗 <sup>k</sup>	强

a. 目前局限性 RCC 的治愈性治疗首选外科手术，包括肾部分切除术（partial nephrectomy, PN）和根治性肾切除术（radical nephrectomy, RN）。要根据肿瘤学结果、肾功能保护和术者经验等整合评估，做出患者获益最大的选择。

b. 前瞻性随机对照研究（EORTC-30904）表明，局限性 RCC，PN 具有与 RN 相同的肿瘤学结果，但肾功能保护更佳，且因肾功能不全发生心脑血管疾病的风险降低。因此，T1a 期 RCC 条件允许时推荐首选 PN。由于 PN 对术者的技术及经验要求较高，对解剖复杂的 RCC，当术者主观判断不能完成 PN 时，也可选择 RN。对术前评估患侧肾脏功能严重不全，或合并严重结石症，或多囊肾等保留肾单位对远期无明显获益时，也可行 RN。

c. 目前对 RCC 术前评估有三种主流的评分系统，即 R.E.N.A.L、PADUA 和 C-index 评分系统，有助于临床医师对肿瘤选择合适术式。其中 R.E.N.A.L 和 PADUA 评分系统是通过肿瘤复杂性进行量化的一类术前评分系统。C-index 评分系统是基于 CT 横截面影像来量化肾肿瘤与肾窦中心的接近度，

以评估PN术的复杂性。有文献指出：R.E.N.A.L评分与术后无复发生存率显著相关，R.E.N.A.L评分越低，临床证据更支持选择PN。PADUA评分与R.E.N.A.L评分高度一致，C-index评分可从影像学角度对拟行PN的手术效果进行预测，C-index小于2.5者，术后出现肾功能不全的风险会相对升高。

d.PN的理想目标是达成三连胜，即完整切除肿瘤保证切缘阴性、最大程度保留正常肾单位功能以及避免并发症，其中最重要的是保证肿瘤切缘阴性。术中需要切除的肿瘤周围正常肾实质的厚度并非关键问题，重点是保证手术切缘阴性。

e.PN术后同侧肿瘤复发率在1%~6%，多由于原发RCC多灶性或切缘阳性（positive surgical margins, PSM）所致。回顾性研究显示即使PSM，但中期随访未见肿瘤复发风险增加。另有研究表明行补救性肾切除术时，绝大多数都未发现肿瘤残留。文献报告3%~8%的PN会出现术后病理PSM，但只有高风险肿瘤（Ⅲ-Ⅳ级和/或 $\geq pT3$ ）的复发风险增高。

f.对遗传性多发肿瘤，如von Hippel-Lindau（VHL）综合征等可合并单发或多发RCC，当后者直径 $\geq 4$ cm时，可选择手术治疗，并优先推荐行PN。

g.Meta分析显示：PN有利于T2期RCC的OS和肾功能保护，但手术并发症风险较高。最终选择PN或RN，应根据术者的技术水平和经验、医院的条件及患者的体能状态进行整合评估。T2期RCC有以下情况应选择PN：①解剖性或功能性孤立肾；②双肾肿瘤；③家族性或遗传性RCC；④对侧肾功能不全或无功能；⑤健侧肾脏存在某些良性疾病（肾结石、慢性肾炎或肾盂肾炎、肾损伤或重复肾等）或合并有潜在使肾功能恶化的疾病（高血压、糖尿病等）。

h.局限性RCC累及同侧肾上腺的风险很低，切除同侧肾上腺难获额外受益。因此，如CT扫描未见肾上腺异常，应保留同侧肾上腺，如术中发现同侧肾上腺异常，应予切除。

i.目前尚无证据表明淋巴结清扫能使患者获益。EORTC开展的随机对照Ⅲ期临床研究显示，对可切除的局限性RCC（NOM0）行淋巴结清扫在DFS和OS方面无明显获益。因此，RCC在行RN时，一般不常规进行区域或扩大淋巴结清扫（extended lymph node dissection, eLND）。若术前影像学显示区域淋巴结肿大或术中触及肿大淋巴结，可行区域淋巴结清扫术或切除以明确病理分期，但不推荐进行eLND。

j.研究显示，与开放手术相比，腹腔镜手术的优点是切口小、损伤小、出血少、术后恢复快、并发症少、住院时间短，近期肿瘤控制率与开放手术无明显差异。缺点是器械昂贵、技术较复杂、熟练掌握的学习曲线较长、初学阶段手术时间较长。随技术熟练，手术时间会明显缩短，切除的彻底程度则可达到与开放手术完全相同。达芬奇机器人的问世，使腹腔镜下PN的几个关键步骤变得更易掌握，学习曲线更短。目前，在技术条件允许情况下，开放手术、腹腔镜手术或机器人辅助技术都可用于RCC的治疗，选择主要根据医生的经验程度。

k.局限性RCC术后辅助放、化疗，靶向治疗均不能提高生存率，且可带来潜在不良反应。因此，T1-2NOM0期RCC患者术后应以随访观察为主，可参加临床试验，不常规使用辅助治疗。

## 第二节 其他治疗

见表30-4-2。

表30-4-2 局限性RCC其他治疗推荐意见

推荐意见	推荐等级
拟实施非手术治疗前，需经MDT to HIM讨论，并向患者充分说明所选方案的获益及风险 <sup>a</sup>	弱
存在高危因素及预期寿命不佳SRMs推荐主动监测 <sup>b</sup>	强
对满足消融治疗适应证 <sup>d</sup> 的T1a期患者，推荐消融治疗 <sup>c</sup>	弱
非必须选择腹腔镜途径时，一般推荐经皮消融治疗 <sup>d</sup>	弱
建议冷冻消融肿瘤 $<4$ cm；建议射频消融肿瘤 $<3$ cm <sup>e</sup>	弱
对首次消融不彻底或消融后复发者，可再行消融治疗 <sup>f</sup>	弱
肿瘤消融前需行穿刺活检 <sup>g</sup>	强

a.对不能耐受或不接受手术，合并症多或预期寿命较短者可选择主动监测、消融等其他治疗手段。目前尚缺乏大型前瞻性随机对照研究证据，因此，局限性RCC决定实施非手术治疗前，需成立含泌尿外科、影像科、肿瘤内科、超声科、介入科等在内的MDT to HIM团队，并向患者充分说明所选方案的获益及风险。

b. 主动监测 (active surveillance, AS) 通过连续影像学检查 (超声、CT 或 MRI) 密切监测肿瘤大小变化, 暂时不处理肿瘤, 随访期间一旦发现肿瘤进展则给予延迟干预。患有偶发性 SRMs 的老年患者和存在严重合并症者肿瘤特异性死亡率较低, 而非肿瘤死亡率较高。一项队列研究显示, 127 例 SRMs 进行 AS, 其中 72 例接受了穿刺活检。中位随访超过 12 个月 (平均 28 个月), 12% 出现局部进展、1.1% 出现远处转移, 肿瘤直径增加速率约为 0.13cm/年。一项前瞻性、非随机、多中心、小肾肿瘤延迟干预及监测 (delayed intervention and surveillance for small renal masses, DISSRM) 研究共纳入 497 例 SRMs 患者, 其中 274 (55%) 例选择初始干预, 223 (45%) 例选择 AS。选择 AS 的年龄更大、ECOG 评分更低、合并症更多、肿瘤更小、多发性和双侧病变的发生率更高。选择 AS 的患者中, SRMs 总体中位生长率为 0.11 cm/年, 初始干预组和主动监测组 2 年 OS 分别为 98% 和 96%, 5 年 OS 为 92% 和 75% ( $P=0.06$ )。两组 5 年 CSS 分别为 99% 和 100% ( $P=0.3$ )。

2017 年 ASCO 推荐 AS 可作为存在高危因素及预期寿命不佳 SRMs 的首选治疗方案, 并明确了适用范围, 绝对适应证: 存在较高手术麻醉风险或预期寿命 <5 年; 相对适应证: 如治疗可致终末期肾病风险, SRMs <1 cm 或预期寿命 <10 年。但对年轻无合并其他疾病 SRMs 不主张行长期 AS。

c. 消融治疗适应证: 有严重合并症和麻醉/手术禁忌、不适合接受手术者, 或患有遗传性 RCC 或双肾 RCC、需尽可能保留肾单位、并且肿瘤最大径 <4 cm 者。常用消融技术包括射频消融、冷冻消融、高强度聚焦超声、不可逆电穿孔等。回顾性研究显示: 消融和 PN 治疗 T1a 期 RCC 疗效相当, 5 年无瘤生存率、复发率、并发症等无显著差异, 且消融对肾功能保护具有一定优势。然而, 现有研究主要为单中心、小样本、回顾性研究, 缺乏多中心、大样本、前瞻性、随机对照研究。一项综述纳入 2000—2019 年间发表的关于 RCC 消融治疗的 26 项非随机比较性研究。评估显示, 所有研究均存在较高偏倚风险, 且随访时间短; 有限数据显示消融具有安全性, 但与 PN 相比, 长期肿瘤学结果仍不确定。对现有 11 项系统综述进行质量评估, 发现所有系统综述的可信度均很低。总之, 目前数据尚不足以得出消融治疗与 PN 相比, 在治疗 T1N0M0 期 RCC 上有效性相当的有力结论。因此, 需谨慎考虑将消融作为 PN 治疗 T1N0M0 RCC 的替代方案。

d. 消融途径: 可选择经皮途径和腹腔镜途径。一般肾脏背侧、外侧及肾下极的肿瘤多选择经皮途径, 而对腹侧及上极肿瘤, 有时须选择腹腔镜途径。一项对 167 例腹腔镜下冷冻消融治疗和 123 例经皮消融治疗的对照研究显示, 两组围术期并发症发生率均为 10%, 但经皮消融组的平均住院时间明显缩短 ( $2.1 \pm 0.5$  天 vs.  $3.5 \pm 3.1$  天,  $P < 0.01$ )。两组肾小球滤过率下降幅度相当 ( $P=0.21$ )。Kaplan-Meier 估计的 5 年 OS 和无复发率在腹腔镜下消融组中分别为 79.3% 和 85.5%, 而经皮消融组分别为 86.3% 和 86.3%。结果表明, 经皮消融和腹腔镜下消融在肿瘤控制、并发症、短期肾功能降低方面均相似, 但经皮消融一般可在局麻下进行, 且住院时间更短。有两项荟萃分析表明, 经皮消融与腹腔镜下消融在肿瘤复发率、总体并发症等方面没有显著差异, 但经皮消融的住院时间较短。

e. 肿瘤大小对消融作用的影响: 目前研究表明, 对射频消融, 肿瘤直径应 <3 cm; 对冷冻消融, 直径应 <4 cm。一项回顾研究显示, 106 例 RCC (112 个肿瘤) 接受射频消融, 中位随访 79 个月, 肿瘤大小平均 2.5cm, 6 年 DFS 和 CSS 为 89% 和 96%。而在肿瘤 >3 cm 亚组中, DFS 下降至 68%。另一项系统综述表明, 当 T1b 期 RCC 行冷冻消融时, 与 PN 相比, 肿瘤特异死亡率增加了 2.5 倍。

f. 再次消融: 多篇文献证实, 首次消融后, 对增强 CT 提示消融不彻底或肿瘤复发者, 可行再次消融。

g. 穿刺活检: 研究显示, 肾肿瘤穿刺活检安全性较高, 并发症和针道种植率低。一项成本-效益研究表明, 对小的偶发性肾肿瘤, 治疗前穿刺活检的成本-效益更高, 可避免很多不必要的手术。

## 第五章

## 局部进展期 RCC 的治疗

局部进展期 RCC 是指肿瘤突破肾脏被膜，累及肾周脂肪或肾窦脂肪但仍局限于 Gerota 筋膜内，可伴区域淋巴结转移或/和静脉瘤栓，但无远处转移者，包括 TNM 分期为 T1-2N1M0/ T3N0-1M0 的 RCC，临床分期为 III 期。广义上，T4 和累及邻近器官，在无转移的情况下，通常也被归入局部进展期 RCC 范畴。

## 第一节 手术治疗

见表 30-5-1。

表 30-5-1 局部进展期 RCC 手术治疗推荐意见

推荐意见	推荐等级
可耐受手术者，推荐行 RN <sup>a</sup>	强
临床诊断淋巴结转移者，建议行腹膜后淋巴结清扫 <sup>b</sup>	弱
合并静脉瘤栓的非转移 RCC 患者，应完整切除患肾及瘤栓 <sup>c</sup>	强
下腔静脉瘤栓，特别是 III-IV 级瘤栓，手术操作复杂，风险高，需 MDT to HIM 团队协作 <sup>d</sup>	强

a. RN 是局部进展期 RCC 的主要疗法。应充分评估全身情况、合并疾病、肿瘤侵犯范围和预计手术创伤等，整合判断患者对手术的耐受度和预期获益来制定治疗方案。对可耐受手术者，推荐 RN。严格选择后的局部进展性 RCC 可行 PN。对无法耐受手术且局部症状（如血尿）明显者，可行局部栓塞缓解症状。

b. 对术前影像学提示或术中探查发现可疑区域淋巴结转移（cN+）者，可行淋巴结清扫。清扫范围有争议。目前认为淋巴结清扫不能为局部进展期患者带来生存获益，但可提供更准确的分期信息。对合并有特殊不良预后因素的肿瘤（如 pT3c - pT4 肿瘤、肉瘤样变、>10cm 大肿瘤等），特殊情况下（如年轻大 RCC 患者，nccRCC 等），可考虑行 eLND。

c. RCC 合并静脉瘤栓常采用 Mayo 分级，见表 30-5-2。

表 30-5-2 Mayo Clinic 瘤栓五级分类法

分级	标准
0 级	瘤栓局限在肾静脉内
I 级	瘤栓头端进入下腔静脉，顶端距肾静脉开口处 ≤2cm
II 级	瘤栓顶端距肾静脉开口处 >2cm，但低于肝静脉水平
III 级	瘤栓顶端超过肝静脉，但在膈肌水平以下
IV 级	瘤栓顶端位于膈肌水平以上下腔静脉

目前国际上常采用 Mayo Clinic 瘤栓五级分类法，RCC 合并静脉瘤栓的术式与瘤栓分级密切相关。0 级和 I 级瘤栓按常规 RN 操作，早期结扎动脉，充分游离并依次阻断下腔静脉远心端、对侧肾静脉和下腔静脉近心端之后，一般可以完成瘤栓切除；II 级需对下腔静脉做更大范围游离，必要时需结扎离断数支腰静脉和肝短静脉；III 级一般采取翻肝技术，结扎离断更多的肝短静脉，将肝右叶或左右两侧叶翻向左侧以完全暴露肝后下腔静脉，术中下腔静脉近心端阻断需在第二肝门以上，需同时阻断第一肝门；III-IV 级一般需请心胸外科协助建立体外循环，在深低温停循环下完成瘤栓切除。近几年，国内解放军总医院对机器人辅助下腔静脉瘤栓取出术做了有益探索，提出了以第一肝门和第二肝门为分界点的新的静脉瘤栓分类方法。

d. 下腔静脉瘤栓取出术，特别是 III 级以上瘤栓，手术操作复杂，风险高，需 MDT to HIM 团队协作，应在有经验的中心开展，根据所在中心技术条件选择开放、腹腔镜或机器人辅助下手术。

## 第二节 术前新辅助治疗

新辅助治疗指在实施局部治疗（如手术等）前所做的系统性治疗，以缩小肿瘤、消除微转移，从而利于后续手术治疗，并有助于延长 OS。针对局限性或局部进展期 RCC 的称为新辅助治疗，而针对 mRCC 则称为术前治疗。

新辅助治疗的潜在价值在于：①改善肿瘤预后；②缩小肿瘤体积，缩小静脉瘤栓，降低复杂肿瘤的手术难度及手术风险；③使某些不可切除的肿瘤可被切除，并减少切除毗邻组织器官的风险；④使某些存在 PN 绝对适应证的患者保留肾脏；⑤消除微小转移灶；⑥评价肿瘤对药物敏感性，作为术后再进一步治疗的参考；⑦有研究认为，在原发肿瘤存在情况下，促血管生成和/或促免疫因子可能提高靶向治疗疗效，且较高肿瘤负荷可促进全身炎症反应和更强的免疫系统激活。目前已有回顾性及少量前瞻性研究证实术前新辅助靶向治疗或免疫治疗均可降低肿瘤分期，但无随机对照研究证实新辅助治疗可改善局部进展期 RCC 的预后。

## 第三节 术后辅助治疗

见表 30-5-3。

表 30-5-3 局部进展期 RCC 术后辅助治疗推荐意见

推荐意见		推荐等级
透明细胞癌	临床试验 <sup>a</sup>	强
	观察随访 <sup>b</sup>	弱
	舒尼替尼 <sup>c</sup>	弱
	帕博利珠单抗 <sup>d</sup>	弱
非透明细胞癌	临床试验 <sup>a</sup>	强
	观察随访 <sup>b</sup>	弱

a. 局部进展期 RCC 即使手术切除，术后复发、转移风险仍高，总体生存率和生存时间均较局限性 RCC 显著下降，且对其术后尚无标准的辅助治疗方案，基于 mRCC 靶向治疗和免疫治疗取得的显著疗效，全球范围内开展了多项针对局部进展期 RCC 术后辅助治疗的临床试验。目前开展的主要是针对高危 ccRCC，此类患者优先推荐参加临床试验。

b. 观察随访的主要目的是检查有无治疗并发症，监控治疗后肾功能改变及有无心血管功能恶化，监

测有否复发、转移和新生肿瘤。研究显示，定期随访者比未定期随访更具生存优势。常规随访内容包括：①病史询问；②体检；③实验室检查：尿常规、血常规、肝肾功能以及术前检查异常的血生化指标，如术前血碱性磷酸酶异常，需要进一步复查。如果有碱性磷酸酶异常升高和（或）有骨转移症状如骨痛，需要进行骨扫描。④影像学检查：胸部首选CT，胸部平片的敏感性低，已逐渐被低剂量CT取代；腹部检查包括超声、CT或MRI，超声发现异常者及中高危RCC需行腹部CT或MRI。如有神经系统症状，建议行头颅CT或MRI。

c. 局部进展期RCC术后辅助靶向治疗的多个III期临床研究结果已公布，包括ASSURE、S-TRAC、PROTECT、ATLAS、SORCE等，涉及舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼及索拉非尼等药物。所有研究的OS均为阴性结果，仅有S-TRAC研究使用足量舒尼替尼（50mg/每天，用4周停2周）辅助治疗1年时与安慰剂相比DFS获益（6.8年对5.6年，HR 0.76，95% CI 0.59~0.98，P=0.03）。但在改善DFS的同时，患者需要承担明显的药物相关毒副反应及经济负担。目前，仅对高复发风险的ccRCC者，在充分了解辅助治疗相关风险和可能获益情况下，选择术后辅助靶向治疗。辅助靶向治疗应尽量维持舒尼替尼足量（全剂量）、充分（减少剂量中断）和长时间（至少1年）用药，以减少及延缓肿瘤复发和转移。

d. 一项随机、双盲、3期KEYNOTE-564研究，中位随访24.1个月，结果显示，与安慰剂相比，帕博利珠单抗显著提高DFS（24个月DFS为68.1%对77.3%，HR 0.68，95%CI 0.53~0.87，P=0.001）和OS（24个月OS为93.5%对96.6%，HR 0.54，95%CI 0.3~0.96，P=0.0164）。帕博利珠单抗组和安慰剂组的3-5级治疗相关不良事件的发生率分别为18.9%和1.2%。

## 第四节 康复

见表30-5-4。

表 30-5-4 局部进展期 RCC 康复推荐意见

推荐意见	推荐等级
局部进展期RCC的康复需由MDT to HIM康复团队协作完成 <sup>a</sup>	强
围术期实施ERAS能缩短康复时间、减少住院天数、降低住院费用 <sup>b</sup>	强

a. 肿瘤康复医学作为康复医学和肿瘤学的一个分支，秉承全程、全面、全员的原则，由肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科、康复科、心理科、疼痛科、营养科的医生，还有康复治疗师、中医师、康复护士等构成MDT to HIM康复团队协作完成。局部进展期RCC的康复，可在临床治疗期、治疗间期、病情平稳期，分别由肿瘤临床治疗科室、康复科室、康复专科医院、中医体系等共同提供一个治疗、康复、随访、回归社会的平台，促进患者的身心康复，提高生命及生活质量。中医药在RCC康复的临床实践中亦有所应用，但目前缺乏高级别支持证据。

b. 加速康复外科（Enhanced Recovery After Surgery, ERAS）指在围术期实施各种已证实有效的方法来减少或减轻患者应激及并发症，减少生理及心理创伤，降低病死率及缩短住院时间，加快术后康复速度。ERAS实施的主要内容包括：术前完善评估、禁烟禁酒、加强营养支持、完善术前教育、优化术前肠道准备方式；术中优化麻醉方式、减少应激反应、术中保温、深静脉血栓预防；术后有效镇痛、早期下床活动、早期肠内营养、如病情允许尽早拔除引流管及导尿管。ERAS的核心仍是强调以服务病人为中心的诊疗理念。ERAS涉及医师、麻醉师、手术护士等人员和护理、营养、康复、医院管理等多个环节，同时也离不开患者及其家属的配合。国内一项随机对照研究表明，ERAS能降低腹腔镜下PN术后的住院天数、住院费用、并发症发生率，并提高患者术后生活质量。更多研究证实，RN围术期实施ERAS能加速康复时间、缩短住院天数、降低住院费用。

## 第六章

## 晚期/转移性 RCC 的治疗

晚期/转移性 RCC 指肿瘤已突破 Gerota 筋膜和/或伴区域外淋巴结转移和/或远处转移，包括 TNM 分期为 T4N0-1M0/ T1-4N0-1M1 期，临床分期为 IV 期的 RCC。mRCC 的治疗推荐在预后风险评估的基础上，开展 MDT to HIM 整合诊疗。

## 第一节 预后风险评估

mRCC 的预后可分为三个层面进行风险评估：组织病理预测因素，临床参数预测因素和分子标记预测因素。由于肿瘤异质性和预后影响因素混杂，临床上往往根据预后预测模型对各层面预测因素进行整合评估和预测（表 30-6-1）。

表 30-6-1 mRCC 预后风险评估推荐意见

推荐意见	推荐等级
利用 IMDC/MSKCC 等预后预测模型预测 mRCC 患者预后 <sup>a</sup>	强
利用组织病理参数 <sup>b</sup> 、临床参数 <sup>c</sup> 评估 mRCC 的预后	弱
某些分子标记物 <sup>d</sup> 可能对评估 mRCC 预后有帮助	弱

a. 随着药物治疗进展，mRCC 的预后风险模型为危险分层和临床治疗选择发挥作用。目前常用模型包括纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）评分和国际转移性肾细胞癌数据库联盟（International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC）标准（表 30-6-2）。Motzer 等通过分析接受细胞因子治疗后的临床数据，提出了 MSKCC 评分概念，将 mRCC 分为低危、中危和高危，相应危险分层的中位 OS 分别为 30 个月、14 个月和 5 个月。Heng 等通过分析接受靶向药物治疗的临床数据，引入了 IMDC 预后模型，其低危、中危和高危患者的 2 年 OS 分别为 75%、53% 和 7%。

b. 影响 mRCC 预后的组织病理参数包括 Fuhrman 核分级（ISUP 核分级）和病理类型。多项回顾研究表明，核分级高（Fuhrman 核分级≥3 级）是 mRCC 不良预后的独立预测因素。ISUP 核分级 4 级特别强调横纹肌分化和肉瘤样变对晚期患者预后的独立预测能力。总体而言，不同病理类型 RCC 预后差异明显，与 ccRCC 相比，转移性 nccRCC 对靶向药物及免疫检查点抑制剂的疗效更差，生存期更短。近年来，越来越多证据表明特殊类型 RCC，如肾集合管癌、FH 缺失型和 TFE3 易位相关性 RCC，因有特征性基因改变，肿瘤进展快，预后极差。

c. 影响晚期 mRCC 预后的临床参数大致有三方面：患者体力/活动状态、肿瘤负荷以及炎症/营养/酶学相关指标。体力/活动状态一般通过 ECOG 或 Karnofsky 活动状态量表评估，活动状态较差被广泛认为是晚期患者的不良预后因素。肿瘤负荷包括转移灶数量、转移病灶累及器官和原发灶或转移灶在全身肿瘤的占比等。其中转移病灶累及器官，如肝脏和脑，是预测晚期 RCC 不良预后的独立预测

因素；而转移灶占比则是预测针对原发病灶减瘤手术是否获益的重要参数之一。营养状况、LDH、Hb、血钙和血清白蛋白、甚至CRP和中性粒细胞-淋巴细胞比值（NLR）等指标异常与预后相关。

d. 不断发展的分子生物学技术在揭示RCC发生发展机制的同时，也提供了许多具有潜在预测价值的分子标志物以指导个体化精准治疗。细胞增殖相关标记（如Ki67、p53、p21、PTEN等）和低氧/血管生成通路相关标记（如：CAIX、VEGF家族、HIF-1 $\alpha$ 等）被广泛研究并报道与晚期RCC预后相关。多项研究表明免疫相关标记，如PD-L1，人白细胞抗原（HLA）类型和肿瘤浸润淋巴细胞等对免疫治疗的疗效具有一定预测作用。利用COMPARZ和RECORD3研究的相关检测数据系统分析证实，PBRM1、BAP1、SETD2、KMD5C及TP53等突变基因能预测mRCC预后和对靶向药物酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）药物的差异化反应，并发现上述突变基因能进一步增加MSKCC评分对预后的预测效能。JAVELIN101、IMMOTION151、CheckMate 214等多项前瞻性3期临床试验利用入组人群基因组学数据先后建立了预测不同治疗方案疗效和预后的分子预测模型。然而，上述基于临床试验人群的基因集预测模型尚需经过独立的外部验证，才能真正实现指导临床的实用价值。近年来，特殊类型RCC的分子发病机制和组学研究受到越来越多关注。当然，针对ncRCC预后和疗效预测的分子标记研究多数仍处于探索阶段，一旦明确了不同病理类型RCC独特的分子改变并以此为治疗靶点，必定会给nccRCC预后和疗效带来划时代变革。

表 30-6-2 晚期 RCC 预后风险评估标准

危险因素	MSKCC 标准	IMDC 标准
1	诊断到治疗的间隔时间<1年	诊断到治疗的间隔时间<1年
2	卡式（Karnofsky）体能状态<80%	卡式（Karnofsky）体能状态<80%
3	血清钙>正常指标上限	血清钙>正常指标上限
4	血红蛋白<正常指标下限	血红蛋白<正常指标下限
5	乳酸脱氢酶>正常指标上限 1.5 倍	中性粒细胞>正常指标上限
6		血小板水平>正常指标上限
危险分层		
低危组	0个危险因素	0个危险因素
中危组	1-2个危险因素	1-2个危险因素
高危组	3-5个危险因素	3-6个危险因素

## 第二节 治疗

mRCC的整合治疗，首先需要有效的系统治疗；针对患瘤肾脏、转移灶的局部治疗，其可能的获益包括减轻肿瘤负荷、减缓病情进展，改善局部压迫、疼痛等症状，以及避免或延缓、减轻病灶破坏所导致的严重后果，如脑转移所致脑疝，骨转移所致骨折等。这些临床获益在部分病人甚可转化为最终的生存获益；但对肿瘤负荷重、恶病质显著、体能状况不佳以及合并重要器官基础疾病的患者，局部治疗改善生存的价值有限，还可能因过度治疗给病人带来危害。

### 1 肾原发病灶的局部治疗

需整合 mRCC 病人的预后风险、肿瘤负荷、身体状况、系统治疗等因素，评估肾原发病灶局部治疗的获益和风险之后，合理选择适当的局部治疗（表 30-6-3）。

表 30-6-3 mRCC 肾原发病灶局部治疗的推荐意见

推荐意见	推荐等级
无原发灶症状的中危患者，在无充分评估疾病状态和身体状态以及系统治疗前，不推荐行即刻 CN <sup>a</sup>	弱
高危患者，不推荐行即刻 CN <sup>a</sup>	强
仅对谨慎选择的 mRCC 施行 CN <sup>b</sup>	弱
不适合手术但伴明显局部症状（如肉眼血尿）者，可栓塞介入治疗 <sup>c</sup>	弱
肾原发灶放疗，仅为姑息性治疗，建议开展临床研究 <sup>d</sup>	弱

a. 2018 和 2019 年连续发布了减瘤性肾切除（cytoreductive nephrectomy, CN）的前瞻性临床试验 CARMENA 和 SURTIME 研究。CARMENA 研究显示：中高危（MSKCC 分级）患者，单纯接受舒尼替尼治疗并不比先接受 CN 再接受舒尼替尼治疗的生存期短。SURTIME 研究尽管例数有限，但仍证实 CN 之前先行靶向治疗的必要性和价值。几项临床试验表明：与舒尼替尼单用相比，免疫联合免疫或靶向联合免疫组合对中高危转移性 ccRCC 具有更好效果。但尚缺乏 CN 能改善免疫联合治疗临床获益的证据。因此，CN 需整合评估病情后决定。

b. 仅对谨慎选择者可行 CN：①无脑转移；②经全身系统治疗获益者可讨论延迟 CN 的价值；③对体能状态良好且不需接受全身系统治疗者，在患者充分知情同意下，可行即刻 CN；④当寡转移灶与原发灶可完整切除时，可即刻 CN；⑤CN 应经 MDT to HIM 团队讨论决定。

c. 不适合手术和肿瘤不能切除者，在控制局部症状情况下，小样本回顾研究显示：肾动脉栓塞可缓解或控制肉眼血尿及腰痛，改善生活质量。

d. 目前没有随机研究证实，mRCC 能从原发灶的局部放疗中获益。有回顾性和 I/II 期临床研究显示，应用立体定向放疗（stereotactic body radiation therapy, SBRT）可获优于常规放疗的近期局控率，且安全性好。但例数均较少，且缺乏长期随访。因此，SBRT 只能在有精准放疗技术支持和具备丰富放疗经验的医疗中心，作为 mRCC 的姑息治疗，或开展相关临床研究。

## 2 转移灶的局部治疗

mRCC 针对转移灶的局部治疗，如转移灶切除术或放疗目前仍有争议。近年研究表明，在选择性人群行转移灶局部治疗可改善患者生存，也可控制症状。但所有研究均有一定偏倚和混杂因素，故对这些研究结果应持谨慎态度（表 30-6-4）。

表 30-6-4 mRCC 转移灶局部治疗的推荐意见

推荐意见	推荐等级
无不良风险因素且可完全切除的 mRCC 可尝试转移灶完全切除术 <sup>a</sup>	弱
骨或脑转移灶可以提供 SBRT，以实现局部控制和症状缓解 <sup>b</sup>	弱
为控制局部症状，可行消融治疗或栓塞治疗 <sup>c</sup>	弱
对原发灶及转移灶完全切除达 R0 者，推荐参加临床试验 <sup>d</sup>	弱

a. RCC 转移灶的完全切除及不同部位病灶手术治疗的值：Mayo 诊所 Leibovich BC 教授对不同系统治疗时代 mRCC 接受转移灶手术的疗效进行分析，结果显示，转移灶完整切除的生存均比不完全/未切除者更长。随后的多项荟萃分析亦证实转移灶切除在 mRCC 中的治疗价值。与 CN 类似的是，转移灶切除术并非在全人群中获益。在无不良 IMDC/MSKCC 风险因素、体能状况良好和低转移负荷患者中，CN 联合转移灶切除术可改善生存，延缓系统治疗。手术风险和获益需在术前向患者充分告知。

肺部是 RCC 最常见的转移部位。系统综述表明，肺转移灶切除与生存获益的相关性最强。另有发现伴胰腺、肾上腺和甲状腺转移者接受转移灶切除，生存获益也较大。

肝脏手术并发症较多，故接受肝转移灶切除术的 mRCC 不多见。肝转移与 RCC 的不良预后显著相

关。两项回顾性分析证实肝转移灶切除的完整程度及转移灶发生时间与治疗效果密切相关。骨转移临床处理更多用放疗。有回顾性研究表明骨转移灶切除联合系统治疗能进一步改善OS。对骨骼稳定性差、存在脊柱骨折、截瘫高危风险或已发生骨折、出现脊髓压迫症状、估计手术减压后功能有望恢复者，只要条件允许，宜先在骨科接受预防或抢救性手术治疗，术后再加放疗。

b. 骨、脑转移灶等，放疗可缓解局部症状。包括中山大学肿瘤防治中心在内的多个医学中心先后报道靶向药物治疗基础上联合骨转移灶SBRT，可有效提高骨转移的生活质量并延长生存。中国RCC骨转移专家共识亦推荐对需要局部治疗者，除骨骼稳定性差或脊髓压迫严重需要手术外，其他情况应首选SBRT。

RCC脑转移预后极差，靶向药物和免疫药物临床试验均将脑转移患者排除，目前系统性治疗缺乏足够的脑转移临床获益证据，因此针对脑转移病灶的局部治疗尤为重要。与脑转移手术相比，放疗具有创伤小、可重复且疗效确切等优势。一项来自瑞典的研究证实，脑转移接受放疗能获与手术类似的生存时间。相比全脑照射和常规外照射放疗，SBRT颅内控制效果更好和总体临床获益。

c. 通过放疗或消融对肝转移灶行局部治疗也可取得不错的局部控制效果。Maciolek等评估2011—2016年间经皮微波消融18例mRCC。消融部位包括腹膜后、对侧肾、肝、肺和肾上腺。局部控制率达93%，中位随访1.6年，5年OS为75%。对治疗选择受限者，还可行栓塞治疗，有助缓解症状。

d. 原发灶及转移灶完全切除达R0者，需否继续行系统治疗尚存争议，优先推荐此类患者参加临床试验。两项前瞻性研究均未显示持续靶向治疗能改善生存。根据局部进展期RCC术后辅助靶向治疗(S-TRAC研究)的结果，术后辅助舒尼替尼治疗可能带来DFS获益，但需权衡治疗不良反应。

KEYNOTE-564是一种多中心的随机双盲Ⅲ期研究，旨在评估帕博利珠单抗对比安慰剂用于RCC术后辅助治疗的效果。2022年ASCO-GU大会上报道了在中位随访30个月的疗效与安全性结果。在高危组中包括原发肿瘤+软组织转移灶完全切除的M1期RCC患者，术后≤1年，且无疾病证据，1:1随机接受帕博利珠单抗200mg，每3周1次，或安慰剂，每3周1次，治疗1年，结果显示生存获益(中位DFS未达到 vs. 11.6个月，24个月DFS率78.4% vs. 37.9%；HR=0.28)。

### 3 系统治疗

#### 3.1 晚期/转移性透明细胞为主型RCC的系统治疗

(1) 晚期/转移性透明细胞为主型RCC的一线治疗策略(表30-6-5)

表30-6-5 晚期/转移性透明细胞为主型RCC的一线治疗策略推荐意见

风险分级 <sup>a</sup>	推荐意见	推荐等级
低/中/高危	临床试验 <sup>b</sup>	强
	推荐在MDT to HIM诊疗模式下权衡利弊后行个体化决策 <sup>c</sup>	强
	最佳支持治疗 <sup>d</sup>	强
	中医中药治疗 <sup>e</sup>	弱
低危	培唑帕尼 <sup>f</sup>	强
	舒尼替尼 <sup>g</sup>	强
	阿昔替尼+帕博利珠单抗 <sup>h</sup>	强
	仑伐替尼+帕博利珠单抗 <sup>i</sup>	强
	卡博替尼+纳武单抗 <sup>j</sup>	强
	阿昔替尼 <sup>k</sup>	弱
	索拉非尼 <sup>l</sup>	弱
	主动监测 <sup>m</sup>	弱
中/高危	阿昔替尼+帕博利珠单抗 <sup>h</sup>	强
	仑伐替尼+帕博利珠单抗 <sup>i</sup>	强
	卡博替尼+纳武单抗 <sup>j</sup>	强
	纳武单抗+伊匹单抗 <sup>n</sup>	强
	卡博替尼 <sup>o</sup>	强

风险分级 <sup>a</sup>	推荐意见	推荐等级
中/高危	培唑帕尼 <sup>f</sup>	强
	舒尼替尼 <sup>g</sup>	强
	阿昔替尼 <sup>k</sup>	弱

a. 根据IMDC或MSKCC风险预后模型进行风险评估。

b. 推荐参加临床试验仍是晚期RCC的优先选项。

c. 卡博替尼等药物尚未在国内上市，亦未被批准用于RCC治疗。尽管仑伐替尼、纳武单抗、帕博利珠单抗、伊匹单抗均已在国内上市，但均暂无RCC适应证，尤其是免疫联合治疗策略，临床用此治疗策略时应结合考虑超适应证或超说明书使用问题，推荐通过MDT to HIM诊疗模式权衡利弊后行个体化决策。

d. 最佳支持治疗包括针对骨转移病灶的放疗、双磷酸盐治疗、RANKL抑制剂治疗，以及对症、止痛治疗，营养支持，心理辅导等。

e. 我国药监部门批准治疗RCC的中药制剂不多，治疗适应证多针对多种肿瘤，其中也包括治疗RCC，但这些药物已上市多年，早期实验和临床研究比较薄弱，缺乏高级别证据，需积极进行深入研究。除上市的中成药外，遵从中医辨证论治原则采用中药复方治疗是中医最常用的方法，可根据患者个体差异，开展个体化治疗，具有一定优势；在减轻肿瘤相关并发症，防治靶向或免疫治疗相关毒副反应（例如治疗相关皮疹、腹泻、手足综合征等），改善生活质量方面有一定疗效。但均缺乏相关高质量研究。由于部分中药成分（如连翘类药物）可能影响TKI类药物的肝脏代谢，会降低血药浓度，可能影响靶向药物的抗肿瘤疗效，正在接受TKI类药物治疗者需谨慎考虑使用。

f. 培唑帕尼（pazopanib）是一种能抑制血管内皮生长因子受体VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体（PDGFR）和纤维母细胞生长因子受体FGFR-1和FGFR-3、细胞因子受体（Kit）、白介素-2受体可诱导T细胞激酶（Itk）、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（Lck）、穿膜糖蛋白受体酪氨酸激酶（c-Fms）的多酪氨酸激酶抑制剂。

培唑帕尼治疗mRCC的临床数据来自国际多中心Ⅲ期临床研究，结果显示培唑帕尼的中位PFS为11.1个月，ORR为32%，显著优于安慰剂对照组。另外一项培唑帕尼与舒尼替尼对照用于mRCC一线治疗的国际多中心Ⅲ期临床研究（COMPARZ研究），国内多家中心参与了该临床试验，独立评估显示培唑帕尼与舒尼替尼的中位PFS分别为8.4与9.5个月，统计学达到非劣效，次要研究终点方面：ORR分别为31%与25%，中位OS分别为28.4与29.3个月。该研究共纳入包含中国受试者在内共计367例的亚洲患者，亚组分析显示亚洲患者培唑帕尼治疗组中位PFS8.4个月，与欧美人群无显著差异，中国人群结果显示培唑帕尼治疗组PFS为13.9个月，ORR为41%。

培唑帕尼推荐剂量：800mg口服，每天1次，不和食物同服（至少在进餐前1小时或后2小时）。

g. 舒尼替尼（sunitinib）是多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，主要作用靶点为血管内皮生长因子受体1-2（VEGFR1-2）、血小板衍生生长因子受体（PDGFR- $\alpha$ ，PDGFR- $\beta$ ）、干细胞生长因子受体（c-KIT）以及FMS样酪氨酸激酶3（FLT-3），具有抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖的作用。

2007年新英格兰杂志报道舒尼替尼与 $\alpha$ 干扰素1：1对比一线治疗转移性ccRCCⅢ期临床研究，入组750例，90%为MSKCC中低风险，中位PFS为11个月和5个月（HR 0.42，95% CI 0.32~0.54；P<0.001），ORR为31%和6%（P<0.001），中位OS为26.4个月和21.8个月（P=0.051）。从而奠定了舒尼替尼一线治疗晚期ccRCC的地位。舒尼替尼一线治疗中国mRCC的多中心Ⅳ期临床研究结果显示ORR为31.1%，中位PFS为14.2个月，中位OS为30.7个月。

基于上述临床数据，推荐舒尼替尼用于晚期ccRCC的一线治疗，用法为：50mg，每日1次，口服，4/2方案（服药4周，停药2周）给药。考虑舒尼替尼4/2给药方案血液学毒性不良反应发生率高，可选择2/1方案（服药2周，停药1周），耐受性提高，疗效未受影响。

h. 阿昔替尼联合帕博利珠单抗：帕博利珠单抗（pembrolizumab）是一种程序性死亡受体-1（programmed death 1，PD-1）的单抗。阿昔替尼（axitinib）为新一代VEGFR1-3的受体多靶点酪氨酸激酶抑制剂。随机、对照Ⅲ期研究KEYNOTE-426评估了帕博利珠单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼一线治疗转移性ccRCC的疗效和安全性。861例随机分为帕博利珠单抗（200mg，静脉滴注，每3周1次）联合阿昔替尼（5mg，口服，每日2次）（432例）和舒尼替尼组（50mg，口服，每日1次，给药4周/停药2周）（429例）。与舒尼替尼相比，帕博利珠单抗联合阿昔替尼显著改善了OS（HR=0.53，95% CI 0.38~0.74，P<0.0001）、中位PFS（15.1 vs. 11.1个月，HR=0.69，95% CI 0.57~0.84，P=0.0001）及ORR（59.3% vs. 35.7%，P<0.0001）。帕博利珠单抗联合阿昔替尼在所有亚组中都观察到良好疗效，包括IMDC风险组和PD-L1表达亚组。治疗相关3~5级不良事件发生率，帕博利珠单抗联合阿昔替尼组为62.9%，舒尼替尼组为58.1%。

i. 仑伐替尼联合帕博利珠单抗：仑伐替尼（lenvatinib）是酪氨酸激酶RTK抑制剂，可抑制血管内皮

生长因子受体 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、纤维生长因子受体 (FGFR1-4)、血小板源性生长因子受体  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ )、KIT 及 RET, 这些激酶除发挥正常细胞功能外, 还参与病理血管生成、肿瘤生长及进展。

随机、对照、III 期临床研究 KEYNOTE-581/CLEAR 纳入 1069 例未经治疗的晚期 ccRCC, 按 1:1:1 比例随机分配接受仑伐替尼 (20mg, 口服, 每日 1 次)+帕博利珠单抗 (200mg, 静脉滴注, 每 3 周 1 次) 或仑伐替尼 (18mg, 口服, 每日 1 次)+依维莫司 (5mg, 口服, 每日 1 次) 或舒尼替尼 (50mg, 口服, 每日 1 次, 给药 4 周/停药 2 周)。结果显示, 与舒尼替尼组相比, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组显著延长中位 PFS (23.9 vs. 9.2 mo, HR=0.39, 95%CI: 0.32~0.49, P<0.001); 不论患者 PD-L1 表达水平, IMDC 风险分层, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗均能带来显著 PFS 获益。中位 OS 均未达到, 但与舒尼替尼组比, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组延长 OS (HR=0.66, 95%CI: 0.49~0.88, P=0.005)。仑伐替尼联合帕博利珠单抗组 ORR 更高 (71.0% vs. 36.1%), CR 也更高 (16.1% vs. 4.2%)。≥3 级治疗相关不良反应分别为 71.6% 和 58.8%。

j. 卡博替尼联合纳武单抗: 纳武单抗 (nivolumab) 是一种抗 PD-1 的单抗。卡博替尼 (cabozantinib) 是针对 VEGFR、MET、AXL 等靶点的口服小分子激酶抑制剂。随机、开放、III 期临床研究 Checkmate 9ER 评估纳武单抗联合卡博替尼对比舒尼替尼一线治疗转移性 ccRCC 的疗效和安全性。651 例随机分为纳武单抗 (240mg, 静脉滴注, 每 2 周 1 次) 联合卡博替尼 (40mg, 口服, 每日 1 次) 组 (323 例) 和舒尼替尼 (50mg, 口服, 每日 1 次, 给药 4 周/停药 2 周) 组 (328 例)。与舒尼替尼相比, 纳武单抗联合卡博替尼显著改善了中位 PFS (17.0 vs. 8.3 个月, HR=0.52, 95% CI 0.43~0.64, P<0.0001)、OS (NR vs. 29.5 个月, HR=0.66, 95% CI 0.50~0.87, P=0.0034) 及 ORR (54.8% vs. 28.4%)。

k. 2013 年 Lancet 报道随机对照 III 期临床研究, 288 例按阿昔替尼与索拉非尼 2:1 入组一线治疗晚期 ccRCC, 中位 PFS 分别为 10.1 个月和 6.5 个月 (HR 0.77, 95% CI 0.56~1.05)。尽管 PFS 延长了 3.6 个月, 由于例数偏少, 统计学无显著差异, 但仍表现出阿昔替尼一线治疗晚期 ccRCC 的有效性。基于临床研究数据, 推荐阿昔替尼作为晚期 ccRCC 的一线治疗, 具体用法为 5mg, 每日 2 次。

l. 索拉非尼 (sorafenib) 是最早上市用于 mRCC 的多靶点受体酪氨酸酶抑制剂, 具有双重抗癌作用: 一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路, 另一方面作用于 VEGFR、PDGFR, 以及 c-KIT、FLT-3、MET 等靶点, 抑制肿瘤生长。

2009 年临床肿瘤学杂志报道索拉非尼与  $\alpha$  干扰素 1:1 对比一线治疗转移性 ccRCC II 期临床研究, 共 189 例, 索拉非尼 400mg 每天两次,  $\alpha$  干扰素 900 万单位 每周三次, 索拉非尼组进展后可加量至 600mg 每天两次, 干扰素组进展后可交叉到索拉非尼组。索拉非尼与  $\alpha$  干扰素中位 PFS 分别为 5.7 个月和 5.6 个月, 两组出现肿瘤缩小的比例分别为 68.2% 和 39.0%, 索拉非尼组生活质量评分更好, 耐受性也更好。但索拉非尼一线治疗缺乏有效的大型研究且替代药物越来越多, 目前 NCCN 不推荐索拉非尼一线治疗晚期 ccRCC, 主要用于后线治疗。

一项国内多中心研究对 845 例晚期 RCC 一线索拉非尼或舒尼替尼治疗后的生存和预后因素进行了回顾性分析, 结果显示索拉非尼组与舒尼替尼组的中位 PFS 时间分别为 11.1 个月和 10.0 个月 (P=0.028), 两组中位 OS 无差异, 均为 24 个月。于索拉非尼具有良好耐受性及在亚洲人群显示较高的有效率, 因此目前在国内索拉非尼仍在部分 mRCC 推荐为一线治疗方案。

m. 临床观察中发现小部分 mRCC 肿瘤进展缓慢, 呈惰性发展, 权衡 RCC 治疗药物的疗效与毒性反应, RINI 团队开展了一项 II 期临床研究, 即对无症状 mRCC, 在医患双方知情同意情况下采取主动监测 (AS) 的治疗策略, 入组 48 例, 结果证实这部分患者从 AS 到接受药物治疗的时间可延缓 14.9 个月。因此, 选择部分无症状 mRCC 接受 AS 不失为少数 mRCC 的一种治疗选择。

n. 纳武单抗联合伊匹单抗: 伊匹单抗 (ipilimumab) 是一种人类细胞毒性 T 细胞抗原 4 (CTLA-4) 的阻断抗体。CheckMate214 为多中心随机对照 III 期临床研究, 评估纳武单抗联合伊匹单抗对比舒尼替尼一线治疗中高危 mRCC (1082 例) 的效果。结果显示在 IMDC 中高危 mRCC, 联合治疗组与舒尼替尼组 ORR (42% 对 27%, P<0.001) 及中位 OS (未达到对 26 个月, P<0.001) 均有明显获益。因此, 2018 年 FDA 批准纳武单抗联合伊匹单抗作为 IMDC 中高危 mRCC 的标准一线治疗。

o. 一项 II 期多中心随机研究 (CABOSUN) 比较卡博替尼和舒尼替尼一线治疗中危或高危 (Heng 氏评分) ccRCC 的疗效。157 例按 1:1 随机接受一线卡博替尼 (60mg, 每日 1 次) 或舒尼替尼 (50mg, 4/2 方案) 治疗, 结果显示卡博替尼组 PFS 显著优于舒尼替尼组, 两组中位 PFS 为 8.2 与 5.6 个月 (P=0.012), ORR 为 46% 和 18%, OS 为 30.3 与 21.8 个月。

基于国外临床研究数据, 推荐卡博替尼可以作为中高危晚期 ccRCC 的一线治疗, 具体用法为 60mg, 每日 1 次。

## (2) 晚期/转移性透明细胞为主型RCC的后线系统治疗(表30-6-6)

表 30-6-6 晚期/转移性透明细胞为主型RCC后线系统治疗推荐意见

推荐意见	推荐等级
临床试验 <sup>a</sup>	强
推荐在MDT to HIM诊疗模式下权衡利弊后行个体化决策 <sup>b</sup>	强
最佳支持治疗 <sup>c</sup>	强
阿昔替尼 <sup>d</sup>	强
依维莫司 <sup>e</sup>	强
卡博替尼 <sup>f</sup>	强
纳武单抗 <sup>g</sup>	强
仑伐替尼+依维莫司 <sup>b</sup>	强
培唑帕尼 <sup>i</sup>	弱
舒尼替尼 <sup>j</sup>	弱
索拉非尼 <sup>k</sup>	弱
阿昔替尼+帕博利珠单抗 <sup>l</sup>	弱
仑伐替尼+帕博利珠单抗 <sup>l</sup>	弱
卡博替尼+纳武单抗 <sup>l</sup>	弱
中医中药治疗 <sup>m</sup>	弱

a. 推荐参加临床试验仍是mRCC的优先选项。

b. 包括卡博替尼和伊匹单抗等药物目前国内尚未上市, 亦未获批用于RCC治疗。尽管仑伐替尼、纳武单抗、帕博利珠单抗均已在国内上市, 但均暂无RCC适应证, 尤其是免疫联合治疗策略, 临床应用时应结合考虑超适应证或超说明书使用问题, 推荐通过MDT to HIM诊疗模式权衡利弊行个体化决策。

c. 最佳支持治疗包括针对骨转移灶的放疗、双磷酸盐治疗、RANKL抑制剂治疗, 以及对症、止痛治疗, 营养支持, 心理辅导等。

d. 2011年Lancet报道随机对照Ⅲ期临床研究(Axis研究), 针对一线治疗失败(绝大部分为细胞因子或舒尼替尼)的mRCC二线治疗, 共723例按1:1接受阿昔替尼或索拉非尼治疗, 中位PFS为6.7个月和4.7个月(HR 0.665; 95% CI 0.544~0.812; P<0.0001), ORR为19%和9%(P=0.0001), 一线为细胞因子治疗的中位PFS为12.1个月和6.5个月(P<0.0001), 一线为舒尼替尼的中位PFS为4.8个月和3.4个月(P=0.01), 中位OS为20.1个月和19.3个月。一项亚洲mRCC患者二线接受阿昔替尼治疗的注册临床研究, 其中大部分为中国患者, 结果显示阿昔替尼中位PFS为6.5个月, ORR为23.7%。亚组分析显示既往接受舒尼替尼治疗患者二线接受阿昔替尼的中位PFS时间为4.7个月。基于上述临床试验结果, 推荐阿昔替尼作为mRCC的二线治疗, 用法为阿昔替尼5mg, 每日2次。

e. 依维莫司(everolimus)为口服mTOR抑制剂, 用于mRCC的临床数据主要来自2008年的一项国际多中心随机对照Ⅲ期临床研究(RECORD-1研究)。经舒尼替尼或索拉非尼治疗后进展的mRCC按2:1接受依维莫司或安慰剂治疗, 最终中位PFS为4.9个月和1.9个月(HR, 0.33; P<0.001), 安慰剂组进展后80%交叉到依维莫司组, 故两组中位OS无明显差异, 分别为14.8个月和14.4个月。依维莫司常见的不良反应为胃炎、皮疹和乏力。一项国内患者接受依维莫司治疗的多中心注册临床研究(L2101研究), 证实依维莫司作为TKI治疗失败后二线靶向治疗的疗效及安全性, 疾病控制率61%, 中位PFS为6.9个月, 临床获益率66%, 1年OS为56%, 1年PFS为36%。

基于上述临床试验结果, 推荐依维莫司作为mRCC TKI治疗失败后的二线治疗药物, 用法为依维莫司10mg, 每日1次。

f. 卡博替尼二线治疗晚期ccRCC与依维莫司比较有明显生存优势, 2016年Lancet Oncol报道METEOR研究, 针对一线接受VEGFR-TKI治疗后进展的ccRCC, 1:1接受卡博替尼与依维莫司治疗, 结果中位OS为21.4个月和16.5个月(HR 0.66, 95% CI 0.53~0.83; P=0.00026)。

卡博替尼在中国尚未上市, 但基于上述国外临床试验结果, 推荐卡博替尼作为mRCC TKI治疗失败后的二线治疗药物, 用法为卡博替尼60mg, 每日1次。

g. 纳武单抗: 2015年CheckMate 025研究结果显示针对接受过1~2种治疗后进展的ccRCC, 按1:1接受纳武单抗和依维莫司治疗, 中位OS为25.0个月和19.6个月, ORR为25%和5%, 中位PFS为4.6个月和4.4个月。3/4度不良反应发生率为19%和37%。

h. 仑伐替尼+依维莫司：2016年Lancet Onco报道仑伐替尼联合依维莫司二线治疗ccRCC的Ⅱ期临床研究，153例随机接受仑伐替尼联合依维莫司治疗、仑伐替尼单药治疗和依维莫司单药治疗，联合组与依维莫司组中位PFS为14.6个月和5.5个月，中位OS为25.5个月和15.4个月，仑伐替尼单药组中位OS 18.4个月。

i. 培唑帕尼一线治疗Ⅲ期试验中有202例为细胞因子治疗后进展患者，培唑帕尼与安慰剂的中位PFS为7.4个月和4.2个月。另一项56例Ⅱ期研究显示，针对舒尼替尼或贝伐珠单抗治疗后失败患者，培唑帕尼治疗有效率27%，中位PFS为7.5个月，2年OS 43%。

j. 舒尼替尼针二线治疗经细胞因子治疗后进展的mRCC同样表现出一定有效性。2006年JCO报道回顾性研究，63例经细胞因子治疗后进展的mRCC二线接受舒尼替尼治疗，有效率达40%，中位PFS为8.7个月。同样，2006年JAMA报道106例回顾性研究，ORR为34%，中位PFS为8.3个月。

k. 索拉非尼：2009年JCO报道Ⅲ期随机对照临床研究，针对一线治疗失败（绝大部分为细胞因子）的晚期ccRCC，一线治疗至少持续8个月，ECOG 0-1分，共903例分别接受索拉非尼和安慰剂治疗，两组的PFS为5.5个月和2.8个月，中位OS为17.8个月和14.3个月（HR = 0.78；P = 0.029）。

l. Ⅱ期研究显示：对一线靶向治疗进展的转移性ccRCC，二线使用靶向TKIs联合免疫（PD-1抑制剂）的ORR、PFS更高，毒副反应可接受。

m. 中医药治疗尚缺乏高级别证据。可开展个体化治疗，在减轻肿瘤相关并发症，防治靶向或免疫治疗相关毒副反应，改善生活质量方面有一定帮助。

### 3.2 晚期/转移性非透明细胞为主型RCC的系统治疗（表30-6-7）

表30-6-7 晚期/转移性非透明细胞为主型RCC系统治疗推荐意见

推荐意见	推荐等级
临床试验 <sup>a</sup>	强
推荐在MDT to HIM诊疗模式下权衡利弊后进行个体化决策 <sup>b</sup>	强
最佳支持治疗 <sup>c</sup>	强
舒尼替尼 <sup>d</sup>	强
卡博替尼 <sup>e</sup>	弱
依维莫司 <sup>f</sup>	弱
仑伐替尼+依维莫司 <sup>g</sup>	弱
培唑帕尼 <sup>h</sup>	弱
贝伐珠单抗+厄洛替尼 <sup>i</sup>	弱
贝伐珠单抗+依维莫司 <sup>j</sup>	弱
化疗 <sup>k</sup>	弱
中医中药治疗 <sup>l</sup>	弱

a. 晚期nccRCC由于样本量少，缺乏相应大宗随机对照临床试验，在任何情况下均首选参加临床试验。

b. 包括卡博替尼等药物目前在国内尚未上市，亦未获批用于RCC治疗。临床上应用卡博替尼或免疫联合治疗策略时应视为超适应证或超说明书使用。根据一些小样本前瞻性研究或回顾性数据分析结果，以不同等级推荐患者接受已获批晚期ccRCC治疗适应证的药物治疗同时针对这部分患者治疗疗效的不确定性，强烈建议患者接受MDT to HIM模式诊疗。

c. 最佳支持治疗包括针对骨转移灶的放疗、双磷酸盐治疗、RANKL抑制剂治疗，以及对症、止痛治疗，营养支持，心理辅导等。

d. 舒尼替尼：对nccRCC的研究目前多为Ⅱ期临床研究，一项涉及31例的研究中，对nccRCC，舒尼替尼的有效率为36%，中位PFS为6.4个月；另一项53例研究中，舒尼替尼/索拉非尼的有效率为23%，中位PFS为10.6个月。

ASPEN研究，108例nccRCC初治者随机接受舒尼替尼和依维莫司治疗，中位PFS为8.3个月和5.6个月，低和中危组中位PFS为14.0个月与5.7个月、6.5个月与4.9个月；高危组依维莫司略占优势，但无统计学意义（4.0个月与6.1个月）。

ESPN研究，68例随机接受舒尼替尼和依维莫司，一线治疗两组中位PFS为6.1个月和4.1个月（P=0.6），中位OS为16.2个月和14.9个月（P=0.18）。

e. 卡博替尼：2019年报道的一项多中心，回顾性队列研究，评估卡博替尼治疗晚期nccRCC的疗效

及安全性。结果显示，112例nccRCC接受治疗，其中乳头状癌66例（59%），Xp11.2易位型17例（15%），组织学未分类者15例（13%），嫌色细胞癌10例（9%），集合管型4例（4%）。30例（27%，95%CI 19%~36%）获得客观缓解。中位随访11个月（IQR：6~18个月），至治疗失败的中位时间为6.7个月（95%CI 5.5~8.6个月），中位PFS为7.0个月（95%CI 5.7~9.0个月），中位OS为12.0个月（95%CI 9.2~17.0个月）。最常见的不良事件为疲劳（52%）和腹泻（34%）。最常见的3级不良事件为皮肤毒性（皮疹和手足综合征，4%）和高血压（4%）。未观察到治疗相关性死亡。

f. 依维莫司：一项Ⅱ期临床研究显示，34例初治的转移性nccRCC接受贝伐珠单抗+依维莫司治疗，中位PFS和OS为11.0个月和18.5个月，ORR为29%。

g. 仑伐替尼+依维莫司：一项单臂、多中心Ⅱ期研究（Study 221），共31例初治晚期或转移性nccRCC（乳头状n=20，嫌色细胞n=9，未分类n=2），接受lenvatinib（18mg/天）和依维莫司（5mg/天）联合治疗。2020年ASCO-GU会上公布的结果显示：ORR为25.8%（95%CI：11.9~44.6），8例（乳头状n=3，嫌色细胞n=4，未分类n=1）获得部分缓解（PR）。58%（n=18）疾病稳定（SD）。临床受益率[CR+PR+持久SD（持续时间≥23周）]为61.3%。无患者获CR。中位PFS为9.23个月（95%CI：5.49~不可估计[NE]），中位OS为15.64个月（95%CI：9.23~NE）。32.3%的患者出现了导致lenvatinib联合依维莫司撤药或停药的治疗相关不良事件（TEAE）。TEAE导致剂量减少在45.2%的患者中发生、TEAE导致剂量中断发生在67.7%的患者中。最常见的TEAE是疲劳（71%）、腹泻（58.1%）、食欲下降（54.8%）、恶心（54.8%）和呕吐（51.6%）。≥3级TEAE发生率48.4%，最常见高血压（16.1%）、恶性肿瘤进展（12.9%）、腹泻（9.7%）和疲劳、恶心、呕吐、蛋白尿和血小板减少（各6.5%）。

h. 培唑帕尼：一项意大利的回顾性研究，37例nccRCC一线接受培唑帕尼治疗，疾病控制率81%，有效率27%，中位PFS和OS为15.9个月和17.3个月。

i. 贝伐珠单抗+厄洛替尼：一项Ⅱ期临床研究显示，41例肾乳头状癌接受贝伐珠单抗+厄洛替尼治疗，其中19例至少接受过一次系统治疗，遗传性平滑肌瘤病RCC综合征相关性RCC（HLRCC）有效率60%，散发乳头状RCC有效率29%，中位PFS为24.2个月和7.4个月。

j. 贝伐珠单抗+依维莫司：一项Ⅱ期临床研究显示，34例初治nccRCC接受贝伐珠单抗+依维莫司治疗，中位PFS和OS为11.0个月和18.5个月，有效率29%。

k. 化疗：集合管癌和肾髓质癌对系统治疗高度耐药，转移后中位OS不足7个月。目前主要以化疗为主，遗憾的是，治疗后集合管癌OS仅提升至10.5~12.5个月，髓质癌OS不超过9个月。基于针对两种病理类型RCC的多组学研究，未来有望开展相应的临床研究，进一步提升生存概率。

l. 中医药治疗尚缺乏高级别证据。可开展个体化治疗，在减轻肿瘤相关并发症，防治靶向或免疫治疗相关毒副反应，改善生活质量方面有一定帮助。

## 第七章

## 随访

随访主要目的是观察有无治疗并发症，监控治疗后肾功改变及有无心血管功能恶化，监测有否复发、转移和新生肿瘤。定期随访者更具生存优势（表30-7-1）。

表30-7-1 肾癌随访推荐意见

推荐意见	病史询问及体格检查 <sup>a</sup>	实验室检查 <sup>b</sup>	影像学检查 <sup>c</sup>	其他	推荐强度
T1a 期 RCC 采取 AS	1次/年，可根据临床具体情况调整	1次/年，可根据临床具体情况调整。	1次/3~6月，持续1年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整。	应基于肿瘤危险分层、患者身体情况并结合当地医疗条件等因素个体化制定随访方案 <sup>d</sup>	弱
T1a 期 RCC 消融治疗后	1次/年，可根据临床具体情况调整	1次/年，可根据临床具体情况调整	影像学检查 <sup>b</sup> ，1次/3~6月，持续5年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整	怀疑肿瘤复发或进展者，应缩短复查间隔时间，必要时行穿刺活检。	弱
局限性 RCC 术后	1次/年，可根据临床具体情况调整	至少1次/年，可根据临床具体情况调整	1次/3~6月，持续3年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整	对切缘阳性或高复发风险肿瘤（如伴有高级别或肉瘤样成分的RCC），以及怀疑肿瘤复发或进展者，应缩短复查间隔时间	弱
局部进展期 RCC 手术后	1次/3~6月，持续3年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整	1次/3~6月，持续3年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整	1次/3~6月，持续1年，以后1次/年，可根据临床具体情况调整	有临床指证怀疑转移时需完善相关检查 <sup>e</sup>	弱
晚期/转移性 RCC	1次/6~16周，或根据临床具体情况调整	根据临床用药具体情况调整	留取治疗前的CT/MRI检查作为基线片。1次/6~16周，根据临床具体情况调整	有临床指证怀疑转移时需完善相关检查 <sup>e</sup>	弱

a. 病史询问及体检通常每年1次，可据临床情况调整。体检除腹部外，还包括颈淋巴结、精索静脉曲张及下肢水肿等的检查，

b. 实验室检查：目前尚无公认用于RCC辅助诊断的血清肿瘤标志物。常规检查包括尿常规、血常规、肝肾功能。如术前血碱性磷酸酶异常，常需进一步复查，如持续碱性磷酸酶升高伴（或不伴）骨痛者提示骨转移，需行骨扫描。碱性磷酸酶升高也可是肝转移或副瘤综合征。实验室检查至少每

年一次，可据情况调整。

c. 影像学检查：①对无明显禁忌者，腹部增强 CT/MRI 优于平扫；②胸片或 CT 用于肺转移瘤或新发病变排查，胸片敏感性低已逐渐被低剂量 CT 取代；③可据情况调整，对切缘阳性或高复发风险肿瘤（如伴高级别或肉瘤样成分的 RCC）以及怀疑复发或进展者，应缩短复查间隔时间，必要时行穿刺活检。

d. 应基于肿瘤危险分层、治疗选择、患者身体情况并结合当地医疗条件等因素个体化制定随访方案。①有学者提出个性化的基于风险的 RCC 随访策略。使用竞争性风险模型计算非 RCC 死亡危险超过 RCC 复发风险的时间，结果支持基于风险的随访方案。② VHL 综合征随访应每 6 个月进行腹部和头部 CT 扫描 1 次。每年进行一次中枢神经系统的 MRI，尿儿茶酚胺测定，眼科和听力检查。

e. 有临床指证时需完善相关检查：①有神经系统症状者，建议行头颅 MRI 或 CT，MRI 对脑转移诊断优于 CT；②怀疑有脊柱转移时行 MRI；③因碱性磷酸酶持续增高，或伴骨痛而怀疑骨转移时行骨扫描；④ PET-CT 仅推荐用于临床怀疑复发或转移者，目前不推荐将其列为常规随访手段。

## 参考文献

- [1] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71 (3): 209-49.
- [3] 赫捷, 魏文强, 张思维, 等. 2019 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 178-186.
- [4] TAHBAZ R, SCHMID M, MERSEBURGER A S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition [J]. *Current opinion in urology*, 2018, 28 (1): 62-79.
- [5] ROSSI S H, KLATTE T, USHER-SMITH J, et al. Epidemiology and screening for renal cancer [J]. *World journal of urology*, 2018, 36 (9): 1341-53.
- [6] CAMPBELL S, UZZO R G, ALLAF M E, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline [J]. *The Journal of urology*, 2017, 198 (3): 520-9.
- [7] 闫冰, 刘克克, 王辉. 超声造影在肾脏良恶性肿瘤中的鉴别诊断价值 [J]. *微量元素与健康研究*, 2019, 36 (5): 20-21.
- [8] LJUNGBERG B, ALBIGES L, ABU-GHANEM Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update [J]. *European urology*, 2019, 75 (5): 799-810.
- [9] VIG S V L, ZAN E, KANG S K. Imaging for Metastatic Renal Cell Carcinoma [J]. *The Urologic clinics of North America*, 2020, 47 (3): 281-91.
- [10] LUI S T, SHUCH B. Genetic Testing in Kidney Cancer Patients: Who, When, and How? [J]. *European urology focus*, 2019, 5 (6): 973-6.
- [11] MACKLIN P S, SULLIVAN M E, TAPPING C R, et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre [J]. *European urology*, 2019, 75 (5): 861-7.
- [12] COOPER S, FLOOD T A, KHODARY M E, et al. Diagnostic Yield and Complication Rate in Percutaneous Needle Biopsy of Renal Hilar Masses With Comparison With Renal Cortical Mass Biopsies in a Cohort of 195 Patients [J]. *AJR American journal of roentgenology*, 2019, 212 (3): 570-5.
- [13] ANDREWS J R, ATWELL T, SCHMIT G, et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses [J]. *European urology*, 2019, 76 (2): 244-51.
- [14] ABU-GHANEM Y, FERNÁNDEZ-PELLO S, BEX A, et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel [J]. *European urology oncology*, 2020, 3 (4): 433-52.
- [15] CAMPBELL S C, UZZO R G, KARAM J A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-up: AUA Guideline: Part II [J]. *The Journal of urology*, 2021, 206 (2): 209-18.
- [16] PECORARO A, ROSIELLO G, LUZZAGO S, et al. Small Renal Masses With Tumor Size 0 to 2 cm: A SEER-Based Study and Validation of NCCN Guidelines [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2020, 18 (10): 1340-7.
- [17] 徐斌, 宋尚卿, 吴震杰, 等. 肾癌冷冻消融术 64 例经验总结 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39 (6): 422-7.
- [18] WAH T M, LENTON J, SMITH J, et al. Irreversible electroporation (IRE) in renal cell carcinoma (RCC): a mid-term clinical experience [J]. *European radiology*, 2021, 31 (10): 7491-930: 1-9.
- [19] JOHNSON B A, SOROKIN I, CADEDDU J A. Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency

- Ablation [J].*The Journal of urology*, 2019, 201 (2): 251-8.
- [20] PECORARO A, PALUMBO C, KNIPPER S, et al. Cryoablation Predisposes to Higher Cancer Specific Mortality Relative to Partial Nephrectomy in Patients with Nonmetastatic pT1b Kidney Cancer [J].*The Journal of urology*, 2019, 202 (6): 1120-6.
- [21] BHINDI B, WALLIS C J D, BOORJIAN S A, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J].*BJU international*, 2018, 121 (5): 684-98.
- [22] BLOM J H M, POPPEL H V, MARÉCHAL J M, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881 [J].*European urology*, 2009, 55 (1): 28-34.
- [23] KWON T, SONG C, HONG J H, et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression [J].*Urology*, 2011, 77 (2): 373-8.
- [24] CAPITANIO U, SUARDI N, MATLOOB R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC) [J].*BJU international*, 2014, 114 (2): 210-5.
- [25] WANG B, LI H, MA X, et al. Robot-assisted Laparoscopic Inferior Vena Cava Thrombectomy: Different Sides Require Different Techniques [J].*European urology*, 2016, 69 (6): 1112-9.
- [26] GHOREIFI A, DJALADAT H. Surgical Tips for Inferior Vena Cava Thrombectomy [J].*Current urology reports*, 2020, 21 (12): 51.
- [27] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial [J].*Lancet (London, England)*, 2019, 393 (10189): 2404-15.
- [28] MOTZER R, ALEKSEEV B, RHA S Y, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma [J].*The New England journal of medicine*, 2021, 384 (14): 1289-300.
- [29] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J].*The New England journal of medicine*, 2019, 380 (12): 1116-27.
- [30] MOTZER R J, PENKOV K, HAANEN J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J].*The New England journal of medicine*, 2019, 380 (12): 1103-15.
- [31] CHOUEIRI T K, POWLES T, BUROTTO M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J].*The New England journal of medicine*, 2021, 384 (9): 829-41.
- [32] DEUKER M, STOLZENBACH F, ROSIELLO G, et al. Renal Cell Carcinoma: Comparison between Variant Histology and Clear Cell Carcinoma across All Stages and Treatment Modalities [J].*The Journal of urology*, 2020, 204 (4): 671-6.
- [33] SUN G, ZHANG X, LIANG J, et al. Integrated Molecular Characterization of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma [J].*Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2021, 27 (6): 1734-43.
- [34] XU Y, ZHANG Y, WANG X, et al. Prognostic value of performance status in metastatic renal cell carcinoma patients receiving tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J].*BMC cancer*, 2019, 19 (1): 168.
- [35] 张浩然, 张兴明, 朱旭东, 等. 不同部位转移灶对肾癌患者预后的影响及其对IMDC评分的改良价值 [J].*中华泌尿外科杂志*, 2020, 41 (6): 439-445.
- [36] DINATALE R G, XIE W, BECERRA M F, et al. The Association Between Small Primary Tumor Size and Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights from Two Independent Cohorts of Patients

- Who Underwent Cytoreductive Nephrectomy [J].*European urology oncology*, 2020, 3 (1): 47–56.
- [37] 徐达, 潘秀武, 陈佳鑫, 等. 基因检测技术指导晚期转移性肾癌个体化靶向治疗的初步经验 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40 (5): 365–369.
- [38] BRAUN D A, ISHII Y, WALSH A M, et al. Clinical Validation of PBRM1 Alterations as a Marker of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Renal Cell Carcinoma [J]. *JAMA oncology*, 2019, 5 (11): 1631–3.
- [39] MOTZER R J, ROBBINS P B, POWLES T, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial [J]. *Nature medicine*, 2020, 26 (11): 1733–41.
- [40] MOTZER R J, BANCHEREAU R, HAMIDI H, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade [J]. *Cancer cell*, 2020, 38 (6): 803–17.e4.
- [41] MOTZER R J. Interferon- $\alpha$  as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma [J]. *Jclinocol*, 2002, 20 (1): 289–96.
- [42] SINGLA N, HUTCHINSON R C, GHANDOUR R A, et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database [J]. *Urologic oncology*, 2020, 38 (6): 604.e9–e17.
- [43] LUZZAGO S, PALUMBO C, ROSIELLO G, et al. Association Between Systemic Therapy and/or Cytoreductive Nephrectomy and Survival in Contemporary Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients [J]. *European urology focus*, 2021, 7 (3): 598–607.
- [44] SILAGY A W, MANO R, BLUM K A, et al. The Role of Cytoreductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience [J]. *Urology*, 2020, 136 (169–75).
- [45] M $\acute{e}$ JEAN A, RAVAUD A, THEZENAS S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 379 (5): 417–27.
- [46] BEX A, MULDER P, JEWETT M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA oncology*, 2019, 5 (2): 164–70.
- [47] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 378 (14): 1277–90.
- [48] CORREA R J M, LOUIE A V, ZAORSKY N G, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *European urology focus*, 2019, 5 (6): 958–69.
- [49] LYON T D, THOMPSON R H, SHAH P H, et al. Complete Surgical Metastasectomy of Renal Cell Carcinoma in the Post-Cytokine Era [J]. *The Journal of urology*, 2020, 203 (2): 275–82.
- [50] OUZAID I, CAPITANIO U, STAEBLER M, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review [J]. *European urology oncology*, 2019, 2 (2): 141–9.
- [51] 邓建华, 李汉忠, 纪志刚, 等. 晚期肾细胞癌靶向药物治疗后孤立转移灶手术切除的疗效 [J]. *协和医学杂志*, 2016, 7 (4): 280–284.
- [52] BHINDI B, ABEL E J, ALBIGES L, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma [J]. *European urology*, 2019, 75 (1): 111–28.
- [53] 董培, 刘洋, 危文素, 等. 靶向药物联合立体定向放疗治疗肾癌骨转移的临床疗效分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41 (6): 434–438.
- [54] 肾癌骨转移专家共识编写组. 肾癌骨转移专家共识 (2020版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42 (07): 537–42.
- [55] FLIPPOT R, DALBAN C, LAGUERRE B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metasta-

- ses From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study [J].*Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37 (23): 2008-16.
- [56] ZAORSKY N G, LEHRER E J, KOTHARI G, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies [J].*European urology oncology*, 2019, 2 (5): 515-23.
- [57] LINEHAN W M, RICKETTS C J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications [J].*Nature reviews Urology*, 2019, 16 (9): 539-52.
- [58] JELDRES C, PATARD J J, CAPITANIO U, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics [J].*Urology*, 2009, 73 (6): 1300-5.
- [59] DABESTANI S, BEISLAND C, STEWART G D, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis [J].*European urology focus*, 2019, 5 (5): 857-66.
- [60] DOORNWEERD B H, DE JONG I J, BERGMAN L M, et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma [J].*World journal of urology*, 2014, 32 (4): 1015-9.
- [61] DABESTANI S, BEISLAND C, STEWART G D, et al. Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR) [J].*European urology*, 2019, 75 (2): 261-4.
- [62] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.