

肾癌 NCCN 指南 2015 年第 3 版

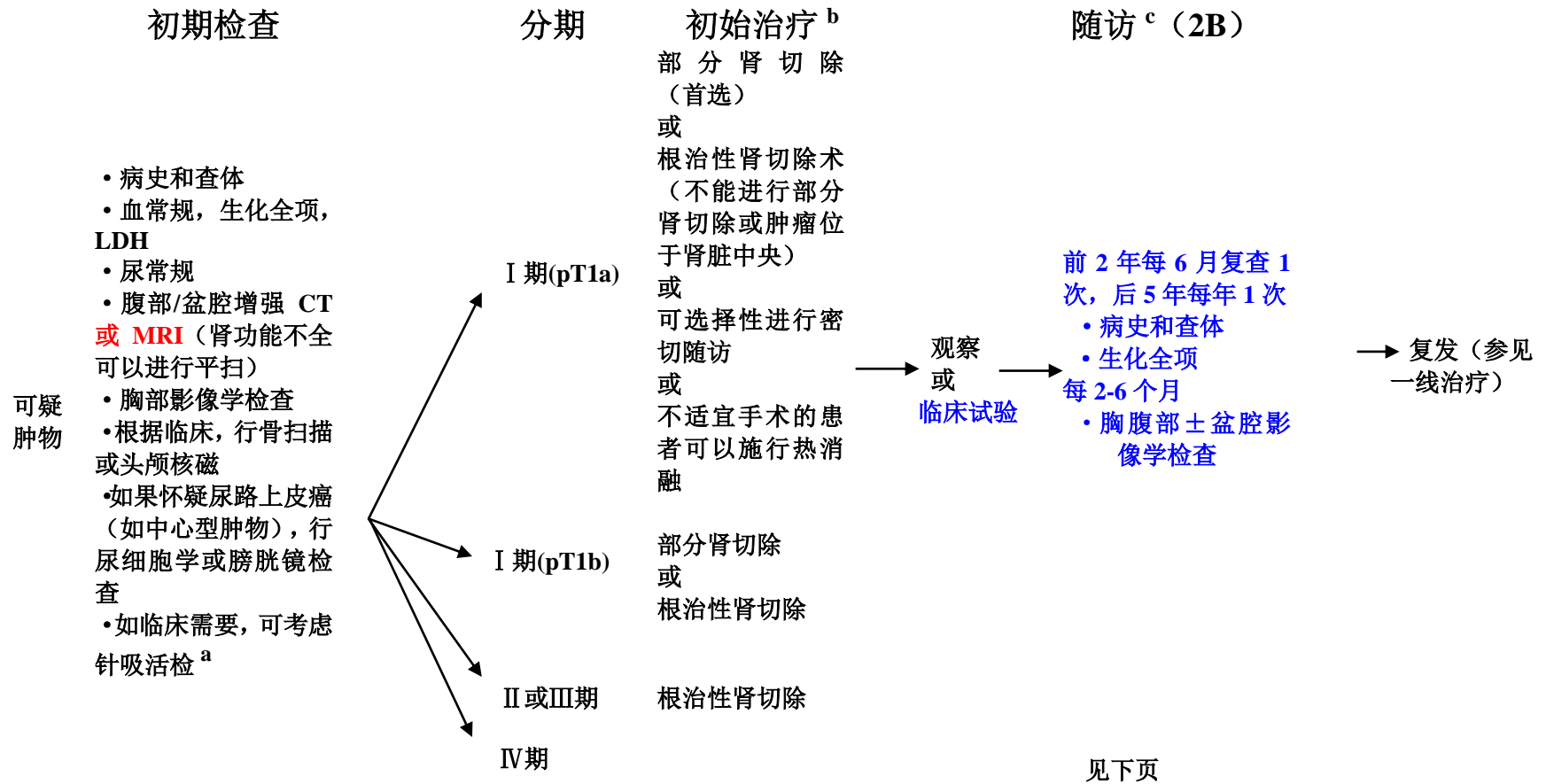
北京肿瘤医院 肾内科 盛锡楠 编译 郭军 审校

2015 年第 3 版指南更新

肾癌治疗指南 2015 年第 1 版与 2014 年第 3 版的变化有：

1、透明细胞癌一线治疗新增阿昔替尼（2A 级）

2、TKI 之后帕唑帕尼由 3 级推荐改为 2A 级推荐

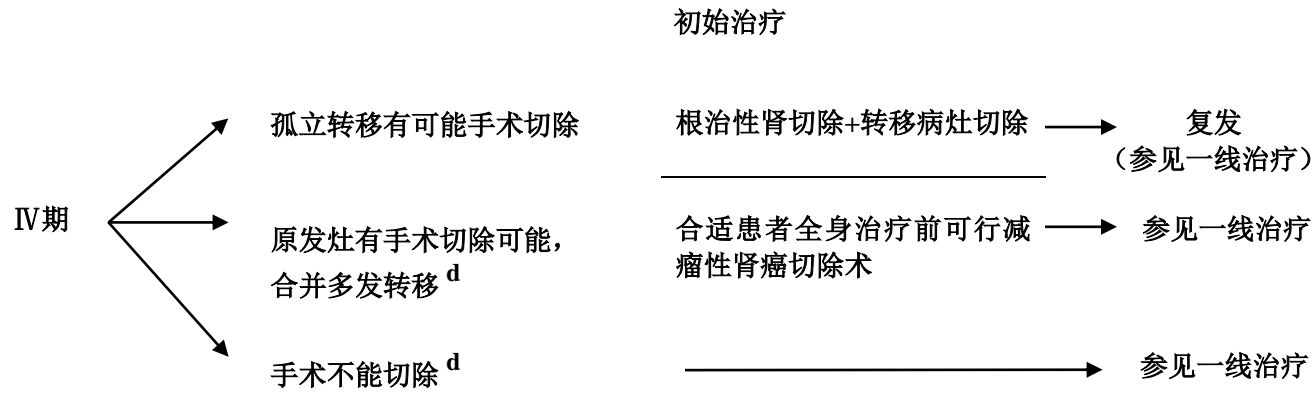


a 小病灶在诊断以及筛查监测时可考虑行活检病理明确

b 参见手术治疗原则

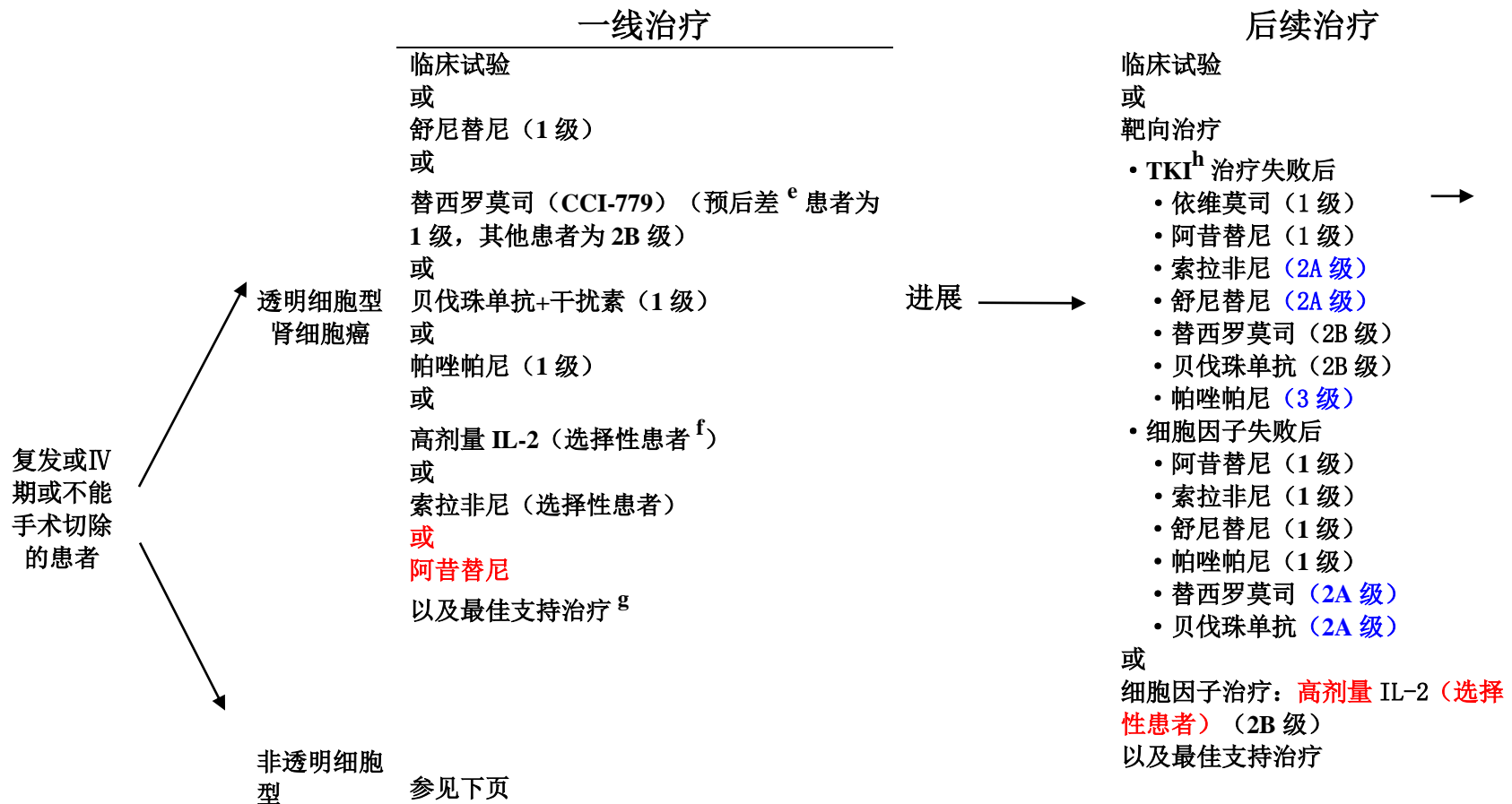
c 目前没有适合于所有患者的随访方案，应根据患者的具体情况个体化随访

注意：所有项目除非特别标明，都是基于 2A 级进行推荐。
 临床试验：NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗，应鼓励患者参与临床试验。



d 需要根据患者症状以及肿瘤转移侵袭范围来进行个体化治疗

注意：所有项目除非特别标明，都是基于 2A 级进行推荐。
 临床试验：NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗，应鼓励患者参与临床试验。



e: 预后差患者: ≥3项高危因素; f: 一般情况良好, 各脏器功能正常; g: 最佳支持治疗包括姑息放疗, 转移灶切除, 骨转移应用双磷酸盐或 RANK 配体抑制剂等;
h: 当前酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是指: 阿昔替尼、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼

全身治疗^{e f}

复发或IV期或不能手术切除的患者



非透明细胞型

临床试验（首选）

或

替西罗莫司 CCI-779（预后不良^g的患者为1级，其他危险分层患者为2A级）

或

索拉非尼

或

舒尼替尼

或

帕唑帕尼

或

阿昔替尼

或

依维莫司

或

贝伐珠单抗

或

厄洛替尼

以及最佳支持治疗^h

e: 对于含肉瘤成分为主的透明细胞型与非透明细胞型肾细胞癌，吉西他滨+多柔比星或吉西他滨+卡培他滨的化疗有一定的疗效（3级）；

f: 对于肾集合管癌及髓样癌的治疗，卡铂+吉西他滨或卡铂+紫杉醇方案治疗可以获得部分缓解

g: 预后差患者：≥3项高危因素； **h:** 最佳支持治疗包括姑息放疗，转移灶切除，骨转移应用双磷酸盐或 RANK 配体抑制剂等。

注意：所有项目除非特别标明，都是基于2A级进行推荐。

临床试验：NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗，应鼓励患者参与临床试验。

肾癌手术治疗原则

以下情况可行保留肾单位手术（部分肾切除术）

- 某些小的单侧肿瘤（T1a 或选择性 T1b、T2a 患者）
- 孤立肾、肾功不全、双侧肾癌、遗传性肾癌

开放手术、腹腔镜或机器人等技术可以用于开展肾癌根治术或部分肾切除术

仅推荐术前影像检查提示肾上腺转移或术中发现肾上腺转移的患者进行区域淋巴结清扫术

如未侵及肾上腺或不属于高危肿瘤（根据大小和位置）可保留肾上腺

下腔静脉广泛受累患者的手术需相应专业医疗团队配合。

观察或消融术（如冷冻或射频消融）：

- 可以用于不能接受手术的 T1 病变患者；
- 小病灶可以考虑活检以明确诊断，从而指导肿瘤筛查、射频消融治疗等；
- 未开展与常规外科手术（如开放手术，或利用腹腔镜进行肾癌根治术或部分肾切除术）进行疗效比较的 III 期临床试验；
- 射频消融手术的局部复发率高于传统手术

晚期患者全身治疗前接受减瘤肾癌切除术通常应符合以下条件：

- 一般情况良好（ECOG 评分 < 2）
- 无明确脑转移

注意：所有项目除非特别标明，都是基于 2A 级进行推荐。

临床试验：NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗，应鼓励患者参与临床试验。

(2B 级)

I 期 (pT1a)

密切监测中的随访

前两年每 6 月一次询问病史和查体，之后每年 1 次至诊断后 5 年

前两年每 6 月一次生化全项和其他检查，之后每年 1 次至诊断后 5 年

腹部影像学检查：

在 6 月内完善腹部 CT 或 MRI 检查作为初始监测，之后 CT、MRI 或 US 检查每年至少一次

胸部影像学检查：

如果肾细胞癌活检阳性，每年一次胸部 X 线或 CT 检查，以评估肺部转移灶情况

盆腔影像学检查视临床情况而定

颅脑 MRI 或 CT、脊柱 MRI 检查视临床情况而定

骨扫描视临床情况而定

消融后随访

前两年每 6 月一次询问病史和查体，之后每年 1 次至诊断后 5 年

前两年每 6 月一次生化全项和其他检查，之后每年 1 次至诊断后 5 年

腹部影像学检查：

消融后每 3-6 月进行腹部 CT 或 MRI 检查 (+/-增强)，如无禁忌每年行 CT、MRI 或 US 检查直至 5 年

胸部影像学检查：

对于活检诊断不明、之前没有活检或活检证实低危的肾细胞癌患者每年一次胸部 X 线或 CT 检查

重复活检：

消融病灶增大、治疗区域或周围出现新结节、治疗失败、出现卫星灶

盆腔影像学检查视临床情况而定

颅脑 MRI 或 CT、脊柱 MRI 检查视临床情况而定

骨扫描视临床情况而定

随 访 (2B 级)

I 期 (pT1a) 和 (pT1b)

部分或根治性肾切除术后随访

前两年每 6 月一次询问病史和查体，之后每年 1 次至肾切除术后 5 年

前两年每 6 月一次生化全项和其他检查，之后每年 1 次至肾切除术后 5 年

腹部影像学检查：

部分肾切除术：术后 3-12 月内进行腹部 CT、MRI 或 US 作为基线检查；如果术后初始检查为阴性，基于个体危险因素可考虑前 3 年每年一次腹部 CT、MRI 或 US 检查。

根治性肾切除术后：术后 3-12 月内进行腹部 CT、MRI 或 US 检查；如果术后初始检查为阴性，超过 12 个月的腹部影像学检查由医生决定

胸部影像学检查：前 3 年每年一次胸部 X 线或 CT 检查，之后视临床情况而定

盆腔影像学检查视临床情况而定

颅脑 MRI 或 CT、脊柱 MRI 检查视临床情况而定

骨扫描视临床情况而定

随 访 (2B 级)

II 期或 III 期

肾癌根治术后随访

前 3 年每 3-6 月询问病史和查体，之后每年一次直至肾癌根治术后 5 年，5 年后视临床情况而定

前两年每 6 月一次生化全项，之后每年一次直至肾癌根治术后 5 年，5 年后视临床情况而定

腹部影像学：3-6 月内进行腹部 CT 或 MRI 检查作为基线，至少在前 3 年每 3-6 月进行 CT、MRI 或 US（对于 III 期为 2B 级）检查，之后每年一次至 5 年

5 年后影像学检查：视临床情况而定

特殊部位影像学检查：视症状而定

胸部影像学：

肾癌根治术后 3-6 月内进行基线胸部 CT 检查，至少在前 3 年每 3-6 月进行胸部 CT 或 X 线检查，之后每年一次直至 5 年

5 年后影像学检查：基于患者个体特征和肿瘤危险因素，根据临床情况而定

盆腔影像学检查视临床情况而定

颅脑 MRI 或 CT、脊柱 MRI 检查视临床情况而定

骨扫描视临床情况而定

随 访 (2B 级)

复发、IV 期和手术不能切除患者的随访

对于接受系统治疗的患者每 6-16 周询问病史和查体，根据临床情况和需调整治疗方案的患者需更加频繁
根据治疗方案的需求进行相应的实验室检查

胸部、腹部和盆腔影像学：

治疗前或观察前行基线 CT 或 MRI 检查

之后每 6-16 周影像学检查由医生和患者临床状态决定。根据病情变化和肿瘤增殖活跃部位调整影像学检查间隔时间
考虑颅脑基线 CT 或 MRI 检查，或视临床情况而定，每年的病情监测范围由医生决定

脊柱 MRI 视临床情况而定

骨扫描视临床情况而定

用于选择替西罗莫司治疗患者的预后不良因素

预后差的患者指 ≥ 3 个不良预测指标

- **LDH**>1.5 倍正常值高限
- **HGB**<正常值低限
- 纠正血钙>10mg/dl(2.5mmol/L)
- 初始诊断至接受全身治疗的时间间隔小于 1 年
- **KPS** 评分 ≤ 70
- 转移器官数目 ≥ 2 个

注意：所有项目除非特别标明，都是基于 2A 级进行推荐。

临床试验：NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗，应鼓励患者参与临床试验。

分期（2010年AJCC第7版，AJCC: American joint committee on cancer）

表1: 肾细胞癌AJCC分期

<p>原发肿瘤 (T) T_x 原发灶无法评价 T0 无原发肿瘤证据</p> <p>T1 最大径≤7cm, 局限于肾 T1a 最大径≤4cm, 局限于肾 T1b 7cm≤最大径<4cm, 局限于肾 T2 最大径>7cm, 局限于肾 T2a 7cm<最大径≤10cm, 局限于肾 T2b 最大径>10cm, 局限于肾 T3 侵及大静脉或膈肌组织但未侵犯同侧肾上腺, 且未超出 Gerota 包膜 T3a 直接侵犯肾静脉及其分支或肾周和/或肾周脂肪但未超出 Gerota 包膜 T3b 侵犯膈肌以下腔静脉 T3c 侵犯膈肌以上腔静脉, 或侵犯下腔静脉壁 T4 肿瘤超出 Gerota 包膜 (包括侵犯同侧肾上腺)</p>	<p>区域淋巴结 (N) N_x 区域淋巴结无法评价 N0 无淋巴结转移 N1 区域淋巴结转移</p> <p>远处转移 (M) M_x 远处转移无法评价 M0 无远处转移 M1 远处转移</p>	<p>临床分期</p> <table border="0"> <tr> <td>I 期</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>II 期</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">III 期</td> <td>T1 或 T2</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>N0 或 N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IV 期</td> <td>T4</td> <td>任何 N</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>任何 T</td> <td>任何 N</td> <td>M1</td> </tr> </table>	I 期	T1	N0	M0	II 期	T2	N0	M0	III 期	T1 或 T2	N1	M0	T3	N0 或 N1	M0	IV 期	T4	任何 N	M0	任何 T	任何 N	M1
I 期	T1	N0	M0																					
II 期	T2	N0	M0																					
III 期	T1 或 T2	N1	M0																					
	T3	N0 或 N1	M0																					
IV 期	T4	任何 N	M0																					
	任何 T	任何 N	M1																					

注意: 所有项目除非特别标明, 都是基于 2A 级进行推荐。

临床试验: NCCN 坚信入组临床试验是肿瘤患者的最佳治疗, 应鼓励患者参与临床试验。

正文

NCCN 证据分类准则

1 类：推荐基于高级别证据（如随机对照试验），且获得 NCCN 一致认可；

2A 类：推荐基于较低级别证据，且获得 NCCN 一致认可；

2B 类：推荐基于更低级别证据，且获得 NCCN 基本认可（少数不赞同）；

3 类：推荐基于任意级别证据，但 NCCN 大部分专家不认可。

除非特别说明，所有推荐均为 2A 级。

概述

据估计美国 2014 年约有 63,920 例新诊断病例，约 13,860 例死亡。肾细胞癌（RCC）占有恶性肿瘤的 3.8%，诊断时中位年龄为 64 岁。在过去的 10 年间（2002-2011），RCC 发病率年增长 1.6%。发病率增长的原因不明。肾脏肿瘤约 90% 为 RCC，其中 85% 为透明细胞癌。其它少见类型包括乳头，嫌色细胞和集合管癌。集合管癌占肾癌不到 1%。髓样癌是集合管癌的特殊亚型，最早被描述见于镰状细胞阳性患者。

吸烟和肥胖为肾细胞癌的危险因素。肾癌有一些为遗传类型，最常见为 von Hippel-Lindau 病（VHL），是由 VHL 基因突变引起的透明细胞癌。

筛查、流行病学以及预后（SEER）数据库分析显示局限性肾癌与进展期肾癌的五年生存率逐年提高（局限性：1992-1995 年的 88.4% 升至 2004-2010 年的 91.8%；进展期：1992-1995 年的 7.3% 升至 2004-2010 年的 12.3%）。5 年生存率最重要的预后因子为肿瘤分期、分级、局部侵犯程度、区域淋巴结是否转移和是否有远处转移灶。肾细胞癌依

次转移至肺、淋巴结、骨、肝、肾上腺和脑。

初始评估和分期

典型 RCC 表现为肾脏可疑肿块，通过 CT 等影像学检查可以发现诊断。由于影像学检查（如腹盆腔 CT 或 B 超）的广泛应用，肾癌诊断率明显得到提高。肾癌导致的常见症状可表现为血尿、腰部肿块及腰痛。还有患者表现为转移灶引发的症状，如骨痛，淋巴结肿大和肺部症状（肺或纵隔转移引起）。其它症状有发热、体重减轻、贫血或精索静脉曲张。低龄肾癌患者（≤46 岁）有可能是 VHL 病，建议前往遗传肿瘤门诊进行进一步的检查与评估。

患者应采集完整病史，以及进行仔细的全身体检，实验室检查应包括血常规、生化（包括血钙、肝功、LDH、和血肌酐），凝血与尿液分析。

腹部/盆腔 CT（增强或平扫均可）和胸部影像学（胸片或 CT）是评估之初最为重要的分期检查。如果考虑下腔静脉肿瘤受侵，应行腹部 MRI 检查，或另外患者如果过敏或肾功能不全不能使用造影剂时，可以进行 MRI 检查来替代 CT 进行检查来明确肿瘤与分期。中央型肿块应警惕可能为尿路上皮癌，这时候应考虑同时行尿细胞学和输尿管镜检查。除非合并有碱性磷酸酶升高或存在骨痛，否则骨扫描不作为常规检查项目。病史或查体怀疑脑转移时行脑 CT 或核磁。细针穿刺活检也可以用于明确肾癌的诊断，以及用于可疑病灶的筛查。（腹部影像学检查有较高的诊断价值，术前细针活检常无必要，尤其是对于那些影像学较为明确的患者。但对于冰冻、射频消融及需密切随访的患者，细针活检通常作为诊断肾癌的依据。）虽然 PET 用于肾癌的价值得到肯定，但当前单独应用 PET 不是肾癌诊断与术后复查的标准手段。

治疗方案的选择依赖于 TNM 分期和组织学亚型。

局限期的治疗

外科手术切除仍是局限性肾癌治疗的一项有效治疗手段，术式可选择根治性肾切除或保留肾单位手术，每种术式后续分别进行阐述。这两种术式都具有各自的优点与风险，需要在长期肾功能以及预计的无病复发时

间之间进行平衡。

根治性肾切除包括肾周筋膜、肾周脂肪、区域淋巴结和同侧肾上腺的切除。如果肿瘤侵犯下腔静脉，首选肾癌根治术。这些患者约一半获得长期生存。开放性、腹腔镜以及机器人辅助手术也可以开展根治性肾切除术，长期随访表明腹腔镜手术与开放性手术相当。

最初保留肾单位手术仅用于行根治术将导致功能性无肾，必须透析的患者，包括孤立肾、对侧肾功能不全，双侧原发 RCC 等情况。

部分肾切除术目前已经获得与根治性肾切除术相当的预后数据，而肾癌根治术患者增加了罹患慢性肾脏病的风险，而基于人群数据，慢性肾脏病可以增加心血管病的发生率与死亡率。与肾癌根治术比较，部分肾切除术可以保留肾功能，降低总死亡率与减少心血管事件的发生。遗传性肾癌如 VHL 综合征，也可以考虑接受保留肾单位手术。现在对于病变为 T1a、T1b（最大径≤7cm）且对侧肾功能正常的患者进行保留肾单位手术，且日益增多，其疗效与肾癌根治术相似。因此如果能够使用保留肾单位手术，不应该考虑肾癌根治术。最近越来越多研究显示对于早期肾癌，部分肾切除术较根治性肾切除术可以获得更好的生存预后。

目前一些有限的术后随访研究显示腹腔镜行部分肾切除术的肿瘤预后与开放性手术效果相当。部分肾切除术应该在肿瘤局部控制达到最佳的同时将血液阻断时间最小化，达到理想状态下不足 30 分钟。但是，有些病灶局限的肾癌，可能由于局部侵犯或位置因素而不适合行部分肾切除术。对于有经验的外科医师，腹腔镜手术、机器人辅助以及开放性部分肾切除术的疗效与预后大体相当。如果医疗条件允许的情况下，从 I 期和 III 期病变的患者应采取手术切除。

区域淋巴结清扫

区域淋巴结清扫并不能获得治疗益处，但能够提供相应的预后信息，这是因为几乎所有的淋巴结转移患者即使进行了淋巴结清扫术，也很

快出现远处转移，淋巴结切除并非治疗目的而是提供预后信息，因所有淋巴结受累的患者尽管行淋巴结切除，但随后常出现复发或远处转移。据最新公布的欧洲肿瘤研究与治疗组织（EORTC）一项 III 期临床研究比较了肾癌根治术进行淋巴结清扫术与单独肾切除术的情况，结果显示两组人群在总生存、疾病进展时间或无进展生存时间方面没有显著差异，但是原发肿瘤的病理特征，如核分级、肉瘤成分、肿瘤大小、分期以及肿瘤坏死是影响肾癌根治术时淋巴结受累可能的所有因素。淋巴结状态的评估基于影像学（CT/MRI）和手术时所见。但 CT/MRI 可能无法探及正常淋巴结中的小转移灶。

NCCN 肾癌委员会推荐区域淋巴结清扫术适用于那些术中可触及或术前影像学检查发现淋巴结肿大的患者。CT 发现淋巴结肿大的患者以及那些淋巴结显示正常却需要获取足够分期信息患者。

肾上腺切除术

肾上极巨大病变或腹部 CT 显示肾上腺异常的患者应该考虑同侧肾上腺切除。而影像学提示肾上腺正常，或基于肿瘤大小与位置而并非高危的患者不适宜进行肾上腺切除。

密切监测和消融技术

密切监测的定义是用影像学手段，对初始肿瘤进行密切监测可推迟干预时间。适用于早期、肿块小的患者和那些合并其他疾病，且死于肾癌概率较低的患者。

对于部分选择性患者，特别是老年人与身体条件高危的患者，密切监测或者射频消融术也是可以作为替代治疗，目前尚未开展射频消融与手术切除比较的随机 III 期临床研究。

NCCN 肾癌委员会制定了 I 期（pT1a 和 pT1b）、II 期以及 III 期的治疗模式。

I 期 (pT1a) 治疗

NCCN 肾癌委员会推荐部分肾切除术作为 I 期(pT1a)病变患者的首选治疗手段，其中充分的专业技术以及仔细挑选合适的患者是比较重要的。对于单发小病灶，或者遇到需要保留肾功能情况，如孤立肾，或那些肾功能不全、双肾病灶以及遗传性肾癌的患者，绝大部分情况是可以适合部分肾切除术。开放性手术或腹腔镜都可以考虑进行部分肾切除术，如何选择取决于肿瘤的大小、位置以及外科医师的专业技能。

一些局限型肾癌不适宜进行部分肾切除术，这时候推荐肾癌根治术。如果泌尿外科医师认为不适合接受部分肾切除术，NCCN 肾癌委员会将肾癌根治术列出作为 I 期 (pT1a) 病变的替代选择。

对于部分选择性 I 期 (pT1a) 病变患者，可以选择包括密切监测以及热消融。密切监测可以作为局限期患者的一项选择，应该考虑到采用更积极干预措施干预缩短预期寿命以及增加死亡的过度风险。短期与中期肿瘤预后表明对于小病灶密切监测也是合适的策略，如需要，可在进展后给予治疗。

消融虽然远处无复发生存率与其他治疗相当，但与常规手术治疗比较，局部复发率增高，因此严格的病例选择以及充分讨论对于这些微创手术是极其重要的。

I (pT1b) 期治疗

对于 T1b 肿瘤，部分肾切除术与肾癌根治术的预后相当，NCCN 肾癌委员会认为无论是部分肾切除术（可以实施的情况下），还是肾癌根治术，都是 T1b 肿瘤的标准治疗。

II-III 期的治疗

通常情况下，部分肾切除术不适用于局部进展期肾癌。这种情况下，治愈性的治疗仍然是肾癌根治术。如果肿瘤侵犯下腔静脉，肾癌根治术是首选治疗，也是 II-III 期肾癌的标准治疗。下腔静脉/心房血栓通常需要心血管外科医师协助，甚至建立静脉-静脉通路，或心肺旁路伴

或不伴循环暂停。

行下腔静脉/心房血栓切除手术根据原发肿瘤局部侵犯程度和下腔静脉的侵犯程度，其治疗相关死亡率可以达到 10%，因此需经验丰富的医疗组。

NCCN 肾癌委员会认为肾癌根治术是 II/III 期肾癌的唯一选择。部分肾切除术可能是小的单侧 T2a 肿瘤患者的一种选择。

局限期患者术后治疗和随访

局限期患者接受手术治疗后约 20-30% 出现复发。肺是最常见的远处转移部位，发生于 50-60% 的患者。术后中位复发时间为 1-2 年；多数在 3 年内出现复发。

经过对小肿块肾癌患者和行手术或消融肾癌患者的观察，NCCN 委员会制定出随访框架。NCCN 委员会再次申明随访计划并非适合所有人，必须根据临床个体情况进行调整。尚无 NCCN 委员会成员一致认可的随访计划，所有推荐均为 2B 类。同样，仅提供术后 5 年的随访指南，5 年以上的随访评估由医生决定。回顾性分析结果显示一部分肾癌术后患者复发发生在 5 年之后，提示对于某些患者 5 年后的随访仍有潜在价值。高风险患者是否需长期随访尚未得到证实，仍需更多研究完善肾癌随访策略。

pT1a 期密切监测中的随访

处于密切监测期间的随访，NCCN 委员会推荐前 2 年每 6 个月检查一次，后 5 年每年检查一次，内容为：病史和查体及完整的生化检查。为研究肿瘤生长率，NCCN 委员会推荐自开始密切监测的前 2 年每 6 月内复查腹部 CT 或 MRI；随后每年一次 CT/MRI/US。在一项回顾性研究中，这三种检查方式 (US/CT/MRI) 均可用于精确预测病理肿瘤大小。因此，影像学检查有助于最佳的临床判断。对于活检阳性肾癌患者，推荐每年进行胸部影像学检查（胸片或 CT），以用于评估肺转移灶。如果有神经性症状、ALP 升高、骨痛或非正常放射痛，委员会推荐进行盆腔影像学检查，颅脑或脊柱 CT/MRI 检查。

pT1a 期消融治疗后的随访

经消融治疗后的随访与密切监测的患者类似。对于消融治疗后的影像学检查，NCCN 委员会推荐除了评估疗效需每 3-6 月复查外，腹部 CT 或 MRI（增强或者不增强）可每年复查一次直至 5 年。NCCN 委员会推荐对于活检证实为低危肾癌、非诊断性活检或之前肝转移灶未经活检评估的患者，每年复查一次胸片或胸部 CT 评估肺部转移。委员会认为如果影像学提示病情进展，病灶较前增大或治疗区域出现新病灶时需重复活检。

I 至 III 期肾切除术后的治疗与随访

肾切除术后（手术完全切除病灶）辅助治疗的地位并没有得到确认。尚未发现全身治疗能降低复发可能。随机试验对比 α -IFN、高剂量 IL-2 或细胞因子联合治疗与单纯观察组对于局部进展、肾癌完全切除的患者，发现辅助治疗并未延长复发时间，生存并未得到改善。单纯观察随访仍为肾癌术后的标准处理。如果有可能，可选择适宜患者进入临床试验。目前有许多完成或仍在进行的关于靶向药物用于肾癌辅助治疗的临床试验。术后辅助放疗不受益，即使是有淋巴结受累或肿瘤未切净的情况下也是如此。

对于部分或根治性肾癌切除术的 pT1a 和 pT1b 患者：NCCN 委员会推荐在肾切除术后前 2 年每 6 月复查一次，之后 5 年每年一次，内容为：病史、查体、完整的生化检查和其他检查。委员会推荐对于经部分肾切除术或根治术的患者，在术后 3-12 月内要进行腹部基线检查（CT，MRI 或 US）。如果最初术后检查为阴性，对于接受根治性肾切除术的患者，腹部检查超过 12 个月后，复查时间由医生决定。对于接受部分肾切除术的患者，视个体危险因素考虑至少每年一次，为期 3 年的复查。小肿瘤部分切除术后局部复发率为 1.4%-2% vs 大肿瘤 10%。

委员会推荐视临床情况每年进行胸片或胸部 CT 检查，为期 3 年，推荐视临床情况进行盆腔、颅脑、脊柱影像学检查或骨扫描。

对于 II-III 期肾癌根治术患者，大肿块是局部复发和远处转移的高危因素，因此与 pT1a 和 pT1b 患者相比，需要更加频繁的检查。NCCN 委员会推荐在肾根治术后前 3 年每 3-6 月复查一次，之后 5 年每年一次。5 年之后的随访根据临床情况由医生决定。完整的生化检查和其他检查被推荐前 2 年每 6 月一次，每年一次直至 5 年。

胸部 CT、腹部 CT 或 MRI 基线检查应在术后 3-6 月内进行，之后的影像学检查（胸部 CT 或 X 线，腹部 MRI/CT/US）至少在前 3 年每 6 月一次，以后每年一次直至 5 年。US 可作为低危患者随访选择，CT 更适合高复发风险患者的随访检查。委员会成员不赞成 US 用于 III 期患者的随访，对于 II 期患者为 2B 类推荐。委员会提示 5 年以上的随访根据临床情况而定。其他检查是指盆腔影像学检查，颅脑或脊柱 CT/MRI，骨扫描等，这些检查均由临床情况而定。

作为一项可替代的方案，NCCN 肾癌委员会建议基于 UCLA 整合分期系统（UISS）的复查方案。UISS 评分系统是根据 1997 年 AJCC 分期、分级、ECOG 评分分为低危、中危、高危用于局限期与进展期肾癌的术后复查。这项方案允许根据监测强度来选择性采用影像学手段以及使之具有针对性。

进展期或IV期患者的治疗

IV期患者也可以从手术治疗中获益，例如 CT 上可疑的淋巴结可能是与肿瘤不相关的增生，因此，区域淋巴结肿大并不影响手术治疗。另外，原发灶合并单一孤立有手术切除可能转移灶的患者可以接受手术治疗，这些情况包括 1) 原发性 RCC 合并单一孤立转移灶或 2) 距离肾切除术后较长无病复发的患者出现孤立复发灶。可切除的孤立转移灶包括肺、骨和脑。原发灶和转移灶可同期或分期手术切除。大部分行孤立转移灶切除的患者可能出现原发灶或转移灶复发，然而已经有报道证实这些患者可以获得较长的无复发生存时间。

预后模型

转移性肾癌患者目前已经根据生存相关的独立预后因素联合建发展了预后评分系统。

目前应用最为广泛的预后评分系统为 MSKCC 评分 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Criteria)。该模型是根据入组临床试验以及接受干扰素治疗的患者临床数据 (共 463 例患者) 取得的, 该多因素分析纳入了五项因素: 高 LDH (超过 1.5 倍正常值)、高血钙 (纠正钙 >10mg/dL 或 2.5mmol/L)、贫血、诊断到全身治疗的时间小于 1 年及 KPS 评分 <80 分。无上述危险因素的患者预后好而被认定为低危, 1-2 项为中危, ≥ 3 个因素为高危, 即预后差。MSKCC 评分另外也被克利夫兰医学中心的独立研究团队所证实。该研究团队分析了入组免疫治疗临床试验的 353 例患者, 验证了 MSCC 评分系统。

MSKCC 预后评分是建立在肾癌免疫治疗的年代, 而且研究人群限于适合参加免疫治疗的患者。近年来发展起来了适用于抗 VEGF 靶向治疗的预后评分系统, 即国际转移性肾癌数据库联盟 (IMRDC) 模型或称之为 Heng 氏预后模型。该模型是经过回顾性分析了接受过舒尼替尼、索拉非尼、贝伐珠单抗联合干扰素治疗的 645 例患者人群所取得的。该研究也纳入了那些先前接受过免疫治疗 (也就是靶向治疗是其二线治疗) 的患者, 采用了六项临床特征分为低危 (预后好)、中危、高危 (预后差)。五项预后不良因素中的四项是先前被 MSKCC 评分系统认定为预后不良的因素, 包括血红蛋白低于正常值低限、血清校正钙高于正常值高限、KPS 评分低于 80 以及初始诊断至接受治疗少于 1 年。另外两项得到验证的独立预后不良因素为中性粒细胞计数绝对值高于参考值上限以及血小板计数高于参考值上限。

该研究显示: 六项预后不良因素全无的患者列为低危组 (患者 133 例, 占 22.7%), 中位总生存未达到, 其 2 年生存率为 75% (95%CI 为 65%-82%), 1-2 项预后不良因素的患者列为中危组 (患者 301 例, 占 51.4%), 中位总生存为 27 个月, 2 年生存率为 53% (95%CI 为 46%-59%),

而 3-6 项预后不良因素的患者列为高危组 (患者 152 例, 占 25.9%), 中位总生存为 8.8 个月, 2 年生存率为 7% (95%CI 为 2%-16%)。近来一项独立数据分析验证了该预后模型。

复发或 IV 期患者及无法手术切除患者的初始治疗

原发病灶有可能能够手术切除但合并多发转移灶的患者, 推荐全身治疗前行减瘤性肾切除术。多项随机试验显示接受减瘤性肾切除术后予干扰素治疗患者生存获益。西南肿瘤组 (SWOG 8949) 和欧洲肿瘤研究治疗组织行随机试验, 对行或不行肾切除的患者予干扰素治疗, 联合分析显示手术联合干扰素组的中位生存优于单用干扰素组 (13.6 月 VS 7.8 月)。

病例选择对于能否从减瘤性手术中获益非常重要。最有可能受益的患者为仅有肺转移, 具有良好预后因素与行为状态的患者。而对于适合高剂量 IL-2 治疗患者并没有得出相似的数据, UCLA 肾癌数据库以及其他研究组织发表的数据表明采用其他形式免疫治疗的患者也可以从姑息减瘤术获益。至于减瘤性手术对于后续靶向治疗是否同样获益, 目前正进行随机临床研究, 但来自 IMRDC 数据显示对于接受抗 VEGF 治疗的患者姑息减瘤术仍有重要意义。对于合并血尿以及其他与肿瘤相关症状的患者, 如果条件允许, 应接受姑息减瘤术。

透明细胞为主肾细胞癌的一线治疗

细胞因子

截止到 2005 年, 转移性肾癌的全身治疗仅限于细胞因子治疗或新药临床试验。在过去 15 年间, 有多个针对转移、复发或无法切除的透明细胞癌患者的 IL-2 与干扰素不同剂量不同形式的联合的临床试验。IL-2 首先在老鼠的肿瘤模型研究发现具有抗肿瘤活性, 其后用于肾癌患者。IL-2 与 IFN- α 联合, 曾报道客观有效率为 5-27%, 虽然这些药物部分患者能获益, 但对于绝大部分患者来说疗效益处轻微, 而副作用较大。

高剂量 IL-2 用于透明细胞为主型的一线治疗

IL-2 为主的免疫治疗用于晚期肾癌的治疗，有报道一小部分患者可以获得持久的完全缓解或部分缓解。而 IFN- α 治疗很难获得持续的完全缓解。美国 FDA 批准 IFN- α 和高剂量静脉注射 IL-2 治疗，已经不再被美国医疗中心所采用，因而无法进行直接比较。来自于法国的一项多中心研究表明高强度 IFN- α 或 IL-2 治疗的预后相似，而联合治疗组在付出严重毒性代价基础上获得较高的缓解率。高剂量 IL-2 与严重毒性相关，尝试寻找较好预测患者疗效的肿瘤特征或患者因素也未能成功。接受高剂量 IL-2 治疗患者的最佳选择原则很大程度上建立在用药安全性方面，包括患者一般行为状态，医疗相关并发症，肿瘤组织学（透明细胞为主），MSKCC 评分或 UCLA 术后与免疫治疗生存评分，以及患者对治疗风险的态度。

NCCN 肾癌委员会推荐，高剂量 IL-2 可以作为 2A 证据推荐，用于选择性的复发或不能手术 IV 期转移性肾癌患者的一线治疗选择。

靶向治疗

酪氨酸激酶抑制剂和抗 VEGF 的靶向治疗广泛应用于肾癌的一、二线治疗。

到目前为止，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准了七种治疗转移性 RCC 的靶向药物：舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、替西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗联合干扰素。

肿瘤组织病理学与危险分层对于靶向治疗的选择是重要的。肾癌手术后或者活检后可以取得组织学诊断，根据世界卫生组织，肾癌主要分为三个主要类型：透明细胞癌（80-90%），乳头状细胞癌（10-15%）以及嫌色细胞癌（4-5%）。预后评分系统用于转移阶段肾癌的危险分层。

舒尼替尼用于透明细胞为主型的一线治疗

舒尼替尼是多靶点激酶抑制剂，抑制靶点有 PDGFR α , PDGFR β , VEGFR1,

VEGFR2, VEGFR3, c-KIT, Flt3, CSF-1R 和 RET。

临床前资料已显示舒尼替尼抑制血管生成和细胞增殖。一项多国多中心的 III 期临床试验证实了舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效。该试验入组 750 例转移性透明细胞癌患者，按照 1:1 随机接受舒尼替尼治疗或者干扰素治疗。

入组患者要求既往未接受过全身治疗，体能状况好，有可测量病灶，研究的主要终点为 PFS，次要研究终点为有效率，总生存与安全性。两组患者中位年龄均为 60 岁，90% 接受了原发灶手术切除，约 90% 患者 MSKCC 评分为低危或中危。研究结果显示舒尼替尼组的干扰素组的中位 PFS 分别为 11 月 vs 5 月，客观有效率分别为 31% vs 6%。严重的副反应（3-4 度）可以接受，中性粒细胞减少（12%），血小板下降（8%），高淀粉酶血症（5%），腹泻（5%），手足综合症（5%），和高血压（8%），值得注意的是舒尼替尼组的乏力明显高于干扰素组（12% vs 7%）。最新数据显示舒尼替尼一线治疗优于干扰素治疗，舒尼替尼明显延长了 OS（26.4 月 vs 21.81 月）。药物上市前的扩大临床试验显示其安全性可耐受，亚组分析显示脑转移、非透明细胞类型以及一般情况差的患者接受舒尼替尼治疗有效果。

因此基于上述疗效与安全性，舒尼替尼作为 1 级证据推荐用于复发或无法切除的 IV 期肾癌（透明细胞为主型）的一线治疗。

贝伐珠单抗联合干扰素用于透明细胞为主型的一线治疗

贝伐珠单抗是抗 VEGF-A 的重组型单抗，中和循环的 VEGF-A。一项多中心、随机双盲 III 期试验 (AVOREN) 对贝伐珠单抗联合干扰素与干扰素单药进行了比较，共入组了 649 例患者（641 例患者接受了治疗）。研究结果显示与干扰素单药治疗比较，贝伐珠单抗与干扰素联合组显著延长了无进展生存（10.2 个月 vs 5.4 个月）及提高了客观有效率（30.6% vs 12.4%），与单药相比，未出现新的不良反应。同时也观察到总生存延长的趋势。AVOREN 研究最终结果显示中位总生存分别为 23.3 个月与 21.3 个月，两

者无统计学显著性差异。

在美国，由癌症与白血病组 B (CALGB) 也进行了类似的临床试验，这项 CALGB 临床试验共入组了先前未接受任何治疗的 732 例患者，按照 1:1 随机接受贝伐珠单抗联合干扰素治疗与单用干扰素治疗，联合治疗组延长了中位无进展生存 (8.5 vs 5.2 月)，并提高了有效率 (25.5% vs 13.1%)，但毒性也高于干扰素单药组。最近公布了该试验的生存数据：两组的中位生存时间无统计学差异，分别为 18.3 与 17.4 月。

因此，NCCN 肾癌委员会将贝伐珠单抗联合干扰素被作为 1 级推荐用于复发或无法手术的 IV 期肾癌（透明细胞为主型）的一线治疗。

帕唑帕尼用于透明细胞为主型的一线治疗

帕唑帕尼为口服多靶点抗血管生成抑制剂，主要靶点为 VEGFR-1,-2,-3 与 PDGFR- α , - β 以及 c-KIT。一项开放性、国际多中心研究临床研究 (VEG105192) 验证了其疗效与安全性，共入组了 435 例既往未接受治疗或细胞因子治疗失败的透明细胞癌患者，按照 2:1 随机接受帕唑帕尼或安慰剂治疗，结果显示帕唑帕尼治疗组 PFS 显著提高，达 9.2 个月，而安慰剂组为 4.2 个月。一线治疗的 233 例患者中，按照 2:1 随机接受帕唑帕尼或安慰剂治疗，分析显示帕唑帕尼治疗组的 PFS 时间为 11.1 个月，而安慰剂组为 2.8 个月。两组客观有效率分别为 30% 与 3%（所有结果具有统计学意义）。帕唑帕尼的主要不良反应包括腹泻 (52%)，高血压 (40%)，头发颜色改变，恶心 (26%)，厌食 (22%)，呕吐 (21%)，疲乏 (19%)，虚弱 (14%)，腹痛 (11%) 以及头痛 (10%)。值得注意的是 3 级以上的肝脏毒性，表现为谷丙转氨酶 (30%) 与谷草转氨酶升高 (21%)，因此在用药前、用药期间需要密切监测肝功能。

最终的分析表明帕唑帕尼在总生存上未显示出明显优势。OS 与 PFS 缺乏相关性的原因是两组患者在疾病进展后均采取了后续抗肿瘤治疗或是安慰剂组患者交叉进入帕唑帕尼组并揭盲。在最新的分析中，患

者出现频繁的、严重的或 3/4 级药物不良反应的情况与之前报道的相似。

最近报道了舒尼替尼与帕唑帕尼比较用于一线治疗的一项大宗非劣研究 (COMPARZ)，结果显示两者疗效相似，但帕唑帕尼的耐受性更好。1110 名转移性肾透明细胞癌患者随机接受帕唑帕尼或舒尼替尼治疗，帕唑帕尼组 PFS 8.4 月 vs 舒尼替尼组 9.5 月 (HR, 1.047)。总有效率帕唑帕尼组 31% vs 舒尼替尼组 25%。帕唑帕尼组较舒尼替尼组疲乏更为少见 (55% vs 63%)，更少的手足综合征 (29% vs 50%)，更少的味觉改变 (26% vs 36%)，更少的小血小板减少 (10% vs 34%)。但是帕唑帕尼较舒尼替尼更易引起转氨酶升高 (31% vs 18%)。两组总生存相似。帕唑帕尼组中位 OS 为 28.3 月 (95%CI, 26.0-35.5)，舒尼替尼组为 29.1 月 (95%CI, 25.4-33.1)。基于危险状态进行亚组分析，低危患者：帕唑帕尼组中位 OS 42.5 月，舒尼替尼组中位 OS 43.6 月；中危患者：帕唑帕尼组中位 OS 26.9 月，舒尼替尼组 26.1 月；高危患者：帕唑帕尼组中位 OS 9.9 月，舒尼替尼组 7.7 月。

一项更小的 III 期临床试验 (PISCES) 同样验证了 COMPARA 试验的结果。在 PISCES 试验中，168 名患者按照 1:1 比例随机双盲分为一线帕唑帕尼 800mg 服用 10 周停 2 周（安慰剂），然后舒尼替尼 50mg 10 周（服用 4 周停 2 周）或调换两药服用顺序。主要终点为患者对药物的选择倾向，评估 22 周。当问及选择药物的原因时，70% 患者因为能获得更好的生活质量选择帕唑帕尼，22% 的患者选择舒尼替尼，还有 8% 的患者对两药无偏好。据报道相比于 15% 服用舒尼替尼的患者，大约 50% 服用帕唑帕尼的患者有更少的疲乏症状。大约 45% 服用帕唑帕尼的患者更少出现味觉改变，而服用舒尼替尼的患者出现更少味觉改变的仅占 10%。

因此，NCCN 肾癌委员会将帕唑帕尼被作为 1 级推荐用于复发或无法手术的 IV 期肾癌（透明细胞为主型）的一线治疗。

替西罗莫司用于透明细胞为主型的一线治疗

替西罗莫司为 mTOR 激酶抑制剂，mTOR 通过下调或上调多种蛋白调节营养吸收，细胞生长，凋亡和血管生成。一项全球多中心随机 III 期临床试

证实了 3 项或更多预后不良肾癌患者接受替西罗莫司治疗的疗效与安全性。这些预后不良因素包括：高 LDH（超过 1.5 倍正常值）、高血钙（纠正钙 $>10\text{mg/dL}$ 或 2.5mmol/L ）、贫血、诊断到全身治疗的时间小于 1 年及 KPS 评分 60-70 分、转移器官超过 1 个。共入组了 626 例患者，分为单药替西罗莫司治疗组、干扰素- α 治疗组、替西罗莫司联合干扰素- α 治疗组共三组。**含替西罗莫司治疗组的患者被推荐在治疗前给予抗组胺剂预防输液反应。**患者根据手术史和地域进行分层。70%患者 ≤ 65 岁，69%为男性。结果显示替西罗莫司单药组总生存较干扰素治疗组或联合治疗组明显延长。三组中位总生存时间分别为 10.9、7.3、8.4 个月。替西罗莫司治疗组中位 PFS 较单药干扰素治疗组显著延长（5.5 个月 vs 3.1 个月）。联合组 OS 也未优于干扰素单药组，而副反应较大。最常见的 3/4 度副反应（替西罗莫司单药组高于干扰素单药组）包括皮疹，口炎，疼痛，感染，肢端水肿，血小板减少和中性粒细胞减少，高脂血症，高胆固醇血症和高血糖。

基于该临床试验，替西罗莫司被作为 1 级推荐为预后差的复发或无法手术的转移性肾癌（透明细胞为主）患者的一线治疗。

索拉非尼用于透明细胞为主型的一线治疗

索拉非尼也是一种小分子的多靶点抑制剂，一方面通过 Raf/Mek/Erk 抑制肿瘤生长，另一方面还抑制 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR β 、Flt3、c-kit 以及 RET。

一项 II 期临床研究评价了索拉非尼与干扰素比较作为一线治疗转移性肾癌（透明细胞为主型）的疗效。189 例患者随机接受索拉非尼 400mg bid 或干扰素，进展的患者或者索拉非尼加量至 600mg bid，或者转换成索拉非尼 400mg bid（干扰素组）。主要观察终点为 PFS。干扰素组 90 例患者接受治疗，56 例进展，其中 50 例转换口服索拉非尼。97 例患者接受索拉非尼治疗，结果显示中位 PFS 为 5.7 月（400mg bid），干扰素组 5.6 月。结果显示索拉非尼组取得更多的肿瘤缓解（68.2% vs 39.0）。总体来说两组副反应相似，索拉非尼组皮肤反应（皮疹和手

足综合症）和腹泻发生率高，干扰素组流感样症状发生率高。索拉非尼治疗组患者较干扰素引起的并发症少，生活质量高。干扰素增量以及干扰素进展后换用干扰素治疗能够获得一段时间的肿瘤控制，表明索拉非尼无论对于干扰素治疗失败患者，还是先前干扰素治疗的患者都能临床获益。

因此，根据 NCCN 肾癌委员会，索拉非尼作为一线治疗推荐用于部分复发或无法手术的 IV 期肾癌（透明细胞为主型）的一线治疗，证据水平为 2A。

阿昔替尼用于透明细胞为主型的一线治疗

作为透明细胞为主型患者的二线治疗，与索拉非尼相比，阿昔替尼已经明确显示出更高的客观缓解率、更长的 PFS。为确定其在一线治疗中的地位，开展了一项随机开放式 III 期临床研究，阿昔替尼组（5mg bid）和索拉非尼组（400mg bid）按 2:1 入组。中位 PFS：阿昔替尼 10.1 月（95%CI: 7.2-12.1）vs 索拉非尼 6.5 月（95%CI: 4.7-8.3）。阿昔替尼高于索拉非尼 10%以上的不良反应有腹泻、高血压、体重减轻、食欲减退、言语困难、甲状腺功能减退和上腹痛；索拉非尼更为常见的不良反应有皮疹、手足红肿疼痛、脱发和红斑。两者 PFS 无明显差异，结果显示阿昔替尼临床有效且毒性可耐受，可作为一线选择。

另一项随机多中心 II 期试验对新诊断转移性肾癌患者进行阿昔替尼剂量滴定，评估阿昔替尼有效性和安全性。这项试验所有患者服用阿昔替尼 5mg bid 直至 4 周，然后按照 1:1 比例分为维持原剂量组和剂量滴定组（先增至 7mg bid，如可耐受增至最大剂量 10mg bid）。剂量滴定组客观有效率高于维持原剂量组（54% vs 34%）。

基于以上结果，NCCN 委员会推荐阿昔替尼作为一线治疗选择。（2A 类）

透明细胞为型的后续治疗

依维莫司作为二线（后续？）治疗

依维莫司 (RAD001) 为一口服给药的 mTOR 抑制剂。RECORD1 试验为一国际性多中心的随机对照的 III 期临床试验，主要用于治疗既往 VEGFR-TKI 治疗 (包括贝伐珠单抗) 失败的转移性肾癌，与安慰剂或空白治疗进行对照。试验共入组 410 例患者，按照 2:1 随机接受依维莫司与安慰剂治疗，主要研究终点为无进展生存 (PFS)。结果显示 Everolimus 治疗显著延长了中位 PFS (4.0 个月 vs 1.9 个月)。不良反应方面主要依维莫司治疗组 (大部分为轻度或中度)，黏膜炎：40% vs 8%，皮疹：25% vs 4%，疲乏：20% vs 16%。根据该试验的最新数据显示，独立中心评估的中位 PFS 时间分别为 4.9 个月与 1.9 个月。

基于该临床试验，NCCN 将其作为 1 级推荐用于 VEGFR-TKI 治疗失败后的二线治疗。

阿昔替尼作为二线治疗

阿昔替尼是一项选择性抑制 VEGFR-1、2、3 的第二代酪氨酸激酶抑制剂，一项多中心随机 III 期临床试验比较了阿昔替尼与索拉非尼用于接受舒尼替尼、贝伐珠单抗联合干扰素、替西罗莫司以及干扰素等一线治疗失败后的晚期肾癌患者，试验共入组 723 例患者，根据行为状况与先前治疗分层，按照 1:1 随机接受阿昔替尼治疗与索拉非尼治疗，研究的主要终点为无进展生存时间 (PFS)。结果显示阿昔替尼治疗组 **总体中位** PFS 为 6.7 个月，而索拉非尼治疗组为 4.7 个月 (HR0.665, $P < 0.0001$)，两组有效率分别为 19% 与 9% ($P = 0.0001$)。既往一线接受细胞因子治疗的患者中，阿昔替尼组与索拉非尼组的中位 PFS 时间分别为 12.1 个月与 6.5 个月 ($P < 0.0001$)；既往一线接受舒尼替尼治疗的患者中，阿昔替尼组与舒尼替尼组的中位 PFS 时间分别为 4.8 个月与 3.4 个月。阿昔替尼主要不良反应为高血压、疲乏、言语障碍、甲状腺功能减退。索拉非尼主要不良反应为手足综合征、皮疹、脱发和贫血。

该实验最新报道的结果：阿昔替尼组中位 OS 为 20.1 月 (95%CI 16.7-23.4)，索拉非尼中位 OS 为 19.2 月 (HR0.969, 95%CI 0.8-1.174)。

虽然两组 OS 没有明显差异，但在研究者评估的中位 PFS 中阿昔替尼组更长，阿昔替尼组 PFS 为 8.3 月 (95%CI 6.7-9.2)，而索拉非尼组为 5.7 月 (95%CI 4.7-6.5)。从实验结果看阿昔替尼和索拉非尼作为二线治疗具有可比性。

一项 II 期研究结果显示阿昔替尼治疗细胞因子难治性转移性肾癌患者 5 年生存率为 20.6% (95%CI 10.9%-32.4%)，中位随访时间 5.9 年。

因此，NCCN 肾癌委员会将阿昔替尼作为 1 级推荐用于先前至少一线治疗失败的晚期肾癌的治疗。

索拉非尼作为二线治疗

索拉非尼的 III 期临床随机研究 (与安慰剂对照)，也就是 TARGET 试验，共入组 903 例患者，均为透明细胞癌，有可测量病灶，既往 8 月内一次细胞因子治疗失败，ECOG 为 0 或 1，预后中等或较好的患者。绝大多数患者曾行肾癌切除术。主要研究终点为 OS，次要终点为 PFS。

中期分析显示索拉非尼较安慰剂明显延长了 PFS (5.5 月 vs 2.8 个月) 与中位生存时间 (19.3m vs 15.9m)，由于允许安慰剂组转入服用索拉非尼治疗，导致最终分析未能取得索拉非尼治疗改善总生存的结果。如果去除安慰剂组交叉接受索拉非尼治疗的干扰因素，其中位生存分别为 17.8m Vs 14.3m ($P = 0.0287$)。3-4 级的不良反应为手足皮肤反应，疲乏与高血压，其发生率分别为 5%，2%，1%。该试验证实了索拉非尼用于既往细胞因子治疗失败后的患者能够临床获益。索拉非尼也开展了用于治疗先前舒尼替尼、或贝伐珠单抗治疗失败后患者的临床研究，结果显示其安全、有效并可行。

因此，索拉非尼被 NCCN 肾癌委员会作为 1 级证据推荐用于细胞因子失败后的二线治疗，先前 TKI 治疗的二线治疗为 2A 证据。

舒尼替尼作为二线治疗

舒尼替尼也同样显示了其用于细胞因子治疗失败患者二线治疗的疗效。而有关舒尼替尼与索拉非尼序贯治疗的资料大多为回顾性研究，虽然回顾性研究价值有限，但结果表明 TKI 制剂间不存在交叉耐药，无论是后续索拉非尼，还是后续舒尼替尼治疗，这可能与药物靶点以及不良反应差异性能克服交叉耐药有关。舒尼替尼被 NCCN 肾癌委员会作为 1 级证据推荐用于细胞因子失败后的二线治疗，先前 TKI 治疗的两线治疗为 2A 证据。

帕唑帕尼作为二线治疗

帕唑帕尼治疗转移性肾癌的 III 期临床试验中包括了接受过细胞因子治疗的患者 202 例，治疗组与安慰剂组中位 PFS 时间分别为 7.4 个月与 4.2 个月。

一项前瞻性 II 期研究检验了帕唑帕尼作为二线治疗的有效性和毒性，该研究入组 56 名既往接受过靶向治疗的晚期肾癌患者，其中 39 人一线接受舒尼替尼治疗，16 人一线接受贝伐单抗治疗。结果显示帕唑帕尼治疗后 27% (n=15) 的患者客观缓解，49% (n=27) 的患者疾病稳定。中位随访时间为 16.7 月，中位 PFS 为 7.5 月 (95%CI, 5.4-9.4 月)。帕唑帕尼在 PFS 方面与之前治疗的舒尼替尼或贝伐单抗相似。预计 2 年生存率为 43%。

另一项回顾性研究报告 93 名接受多线治疗的转移性肾癌患者，其中 85 名患者为有效病例，15% (n=13) 的患者达到 PR，经观察中位 PFS 为 6.5 月 (95%CI: 4.5-9.7)。

基于这项试验的结果，NCCN 将帕唑帕尼作为 1 级推荐用于细胞因子治疗失败患者的治疗，作为 2A 级推荐用于 TKI 治疗失败的患者。

其他药物作为二线治疗

贝伐珠单抗对于细胞因子失败后的患者为 2A 级，对于既往酪氨酸激酶抑制剂失败后的患者为 2B 级。

一项 II 期实验结果显示替西罗莫司治疗细胞因子失败后的患者仍可获益。一项 III 期研究 (INTORSECT) 比较了同样作为舒尼替尼的二线治疗替西罗莫司与索拉非尼两者的疗效。研究入组 512 名患者，PS 0-1，组织类型为透明或非透明细胞癌。随机分为两组，一组接受索拉非尼 400mg bid 治疗，一组为替西罗莫司 25mg 静脉注射 每周一次。两者主要研究终点 PFS 无显著差异。替西罗莫司组 PFS 为 4.28 月，索拉非尼组 PFS 为 3.91 月。索拉非尼在 OS 方面可观察到明显的统计学优势。替西罗莫司组中位 OS 为 12.27 月，索拉非尼组为 16.64 月 (P=0.0144)。但在亚组分析中，对于接受舒尼替尼治疗 ≤180 天的患者，索拉非尼并未显示出生存优势。基于以上研究，一线 TKI 有效时间较短者，二线考虑 mTOR 抑制剂。NCCN 委员会将替西罗莫司作为 2A 级推荐用于细胞因子失败患者，作为 2B 级推荐用于 TKI 失败患者。

AXIS 试验后续分析评估了既往接受过舒尼替尼或细胞因子治疗患者在进行阿昔替尼和索拉非尼治疗后的疗效。结果表明一线治疗有效的患者预后更好，但是一线治疗无效并不代表二线 TKI 治疗也会失败。

RECORD-3 是一个非劣效性研究，比较一线依维莫司和一线舒尼替尼在 PFS 方面差异，决定了一线 mTOR 抑制剂在转移性肾癌中的地位。一线舒尼替尼 PFS 为 10.71 月，依维莫司为 7.85 月。当患者一线治疗进展后进行交叉，进入另一治疗组，累计 PFS 进行比较。结果显示依维莫司治疗失败后使用舒尼替尼后续治疗，累计患者中位 PFS 为 21.13 月，中位 OS 为 22.41 月，相反，舒尼替尼治疗失败后使用依维莫司后续治疗，累计患者中位 PFS 可达 25.8 个月，中位 OS 为 32.03 月。这些结果支持推荐一线舒尼替尼进展后使用依维莫司后续治疗的模式。

高剂量 IL-2 可作为一般情况很好且器官功能正常患者的选择。(2B 级推荐)

非透明细胞癌的全身治疗

对于非透明细胞癌，首选入组临床试验接受治疗。

mTOR 抑制剂用于非透明细胞癌的治疗

替西罗莫司用于非透明细胞癌的治疗

替西罗莫司是用于非透明细胞癌治疗有效的唯一药物。全球 ARCC 试验的亚组分析显示替西罗莫司不仅用于透明细胞癌有效，而且用于非透明细胞癌同样有效。接受非透明细胞癌的肾癌患者（主要为乳头状癌）中位 OS 达 11.6 月，而接受干扰素治疗的患者仅为 4.3 月。这是唯一一个非透明细胞肾癌的 III 期临床研究。其获益与年龄无关，大部分预后差的患者临床获益。基于该临床试验，NCCN 肾癌委员会推荐替西罗莫司用于转移性非透明细胞癌的一线治疗，其中预后差（MSKCC 评分）的非透明细胞癌患者作为 1 级推荐，而其他预后患者作为 2A 级推荐。

依维莫司

依维莫司治疗非透明细胞肾癌的数据非常有限。临床使用依维莫司治疗非透明细胞肾癌的数据大多来源于个案报道和亚组分析。

REACT 试验评估了依维莫司治疗转移性非透明细胞肾癌的有效性和安全性，该实验共入组了 75 名患者。非透明细胞癌患者和总体患者的中位持续治疗时间相似，分别为 12.14 周和 14 周，总有效率分别为 1.3% vs 1.7%，疾病稳定率也十分相似（49.3% vs 51.6%）。说明在透明和非透明细胞癌中有着相似的疗效。最常见 3/4 不良反应方面，非透明细胞肾癌亚组包括：贫血、胸腔积液、呼吸困难、疲乏、无力、口腔炎和肺炎。一项 II 期临床研究，入组 49 名一线索拉非尼或舒尼替尼治疗失败二线依维莫司 10mg qd 至进展或不可耐受毒性反应的非透明细胞癌患者。入组患者组织学亚型包括乳头状细胞（n=29），嫌色细胞（n=8）、集合管（n=2）、肉瘤（n=4）和未分类（n=6）。中位 PFS 为 5.2 月，客观有效率为 10.2%，25 名患者 SD，16 名患者即使

服用依维莫司后仍然 PD。3 级以上不良反应包括贫血、高血糖症、感染、肺炎。正在进行中的 II 期试验（RAPTOR）中期结果显示对于初治晚期乳头状肾癌患者依维莫司有一定抗肿瘤效果。中位 PFS 为 7.3 月。

安全性和继续治疗患者 PFS 的评估还在进行中。NCCN 委员会推荐依维莫司可作为非透明细胞肾癌患者的治疗选择（2A 级）。

酪氨酸激酶抑制剂用于非透明细胞癌的治疗

近年来靶向药物的扩大临床试验以及 II 期临床试验数据显示舒尼替尼与索拉非尼用于非透明细胞癌的疗效。然后，与这些药物用于透明细胞型肾细胞癌治疗的疗效比较，非透明细胞癌的疗效下降。一项 II 期临床试验入组了 31 名舒尼替尼治疗的非透明细胞癌患者，ORR 为 36%，中位 PFS 为 6.4 月。这些研究正在进行，最近完成的 II 期临床试验研究了舒尼替尼治疗非透明细胞癌的疗效。舒尼替尼与索拉非尼用于 IV 期非透明细胞癌一线治疗作为 2A 级进行推荐。

目前尚未进行帕唑帕尼与阿昔替尼治疗非透明细胞癌的研究，因此只能基于推断，帕唑帕尼与阿昔替尼用于转移或复发的晚期非透明细胞癌一线治疗作为 2A 级进行推荐。

厄洛替尼是口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，已有研究将其用于进展期乳头状细胞癌的治疗，共有 52 例患者入组，口服给药，一天一次，结果显示总有效率为 11%（45 例患者中 5 例有效，95%CI：3%-24%），疾病控制率（其定义为 6 周疾病稳定，或者 RECIST 评价疗效为 PR 或 CR）为 64%，中位总生存为 27 个月。试验结果表明单药厄洛替尼治疗可以获得疾病控制及生存获益，而不良反应在预期范围之内。因此 NCCN 肾癌委员会将厄洛替尼作为 2A 级推荐用于转移性非透明细胞癌的一线治疗。

其他用于非透明细胞癌的靶向治疗

一项小的 II 期临床试验研究贝伐单抗单药治疗乳头状细胞癌的疗效。这

一研究实际上只有 5 名患者：3 名患者做过肾切除术，1 名患者做过肝转移切除术，另一位患者曾行替西罗莫司治疗。每位患者 PFS 分别为 25 月、15 月、11 月和 6 月。主要毒性为 1-2 级，包括高血压、肌酐升高和蛋白尿。NCCN 委员会推荐贝伐单抗用于非透明细胞肾癌治疗(2A 级)。

化疗用于转移性肾细胞癌治疗

含有肉瘤分化的肾细胞癌以及非透明细胞癌的治疗仍是一项挑战。

肉瘤样成分的肾癌更具有侵袭性，这种情况可以发生于所有类型的肾癌，其预后差。化疗在肉瘤的治疗中具有重要价值，因此已经将化疗应用于肉瘤样肾癌的治疗。吉西他滨联合多柔比星或吉西他滨联合卡培他滨用于肉瘤样分化的透明细胞癌或非透明细胞癌的治疗具有一定疗效。

非透明细胞肾癌中，髓样癌是相当少见，约占年轻患者所有原发肾脏肿瘤的 2%，95% 的患者都为转移性疾病，虽然预后很差，但化疗仍然是髓样癌的主要治疗。

肾集合管也是类型非常罕见的非透明细胞癌，疾病恶性程度高。将近 40% 的患者最初诊断时即出现远处转移，大部分患者确诊后 1-3 年内发生死亡。肾集合管癌的生物行为与尿路上皮癌有相似之处，一项多中心前瞻性研究显示 23 例既往未接受过治疗的患者接受吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗，结果显示有效率达 26%，总生存达 10.5 个月。

NCCN 肾癌委员会将化疗作为 3 级证据推荐用于肉瘤分化的透明细胞与非透明细胞癌的治疗选择，已经显示一定疗效的化疗方案包括：吉西他滨联合多柔比星或卡培他滨。另外，已经观察到吉西他滨联合卡铂，或紫杉醇联合卡铂治疗其他类型的非透明细胞癌，如集合管癌或髓样癌等。

复发、手术不能切除或 IV 期患者的随访建议

NCCN 委员会建议接受系统治疗的患者每 6-16 周进行病史和查体的随访，如临床有需要还应更加频繁。实验室检查时间由治疗方案需求而定。CT 或 MRI 等影像学检查应在系统治疗或观察前做完，后续根据患者临床情况每 6-16 周复查，影像学检查间隔时间应根据病情变化和病情进展部位进行调整。推荐根据临床情况头部和脊柱 CT 或 MRI 以及骨扫描均可作为基线评估。

支持治疗

支持治疗是所有晚期肾癌患者的基础治疗，其中包括了颅外肿瘤控制良好情况下孤立性脑转移的手术治疗，病灶大小合适的话，可以考虑放疗。对于肿瘤负荷不大的患者，如果出现肿瘤导致的脊髓压迫、即将或已经发生的承重骨骨折也可以接受手术治疗。另外对于骨转移，特别是伴发疼痛的骨转移，可以接受双磷酸盐类药物治疗的同时给予局部放疗。门诊随访、影像学检查以及实验室检查的频率应该根据患者的具体情况个体化安排。

30%-40% 晚期肾癌患者会出现骨转移。肾癌患者骨破坏为典型的溶骨性改变，将会导致一系列骨相关事件，其中包括需要手术或放疗解决的骨痛、高钙血症、病理性骨折、脊髓压迫。两项关于骨转移患者的研究指出使用不同的放疗方式能明显改善骨痛。

目前包括唑来膦酸在内的双磷酸盐类治疗骨转移的价值得到肯定，现在也出现了一些新的药物治疗骨转移，如 RANK 配体抑制剂(如 Denosumab)，一项 III 期临床试验比较 Denosumab 与唑来膦酸用于预防多发性骨髓瘤或实体瘤骨转移导致的骨相关事件 (SRE)，共入组了 1776 例未接受过唑来膦酸治疗的晚期肿瘤骨转移患者，这其中也包括肾癌患者 (6%)，结果显示发生骨相关事件的中位时间达到统计学上显著的非劣效性 (HR 为 0.84, P=0.0007)。

NCCN 肾癌委员会推荐双磷酸盐或 RANK 配体抑制剂用于肾癌合并骨转移且肌酐清除率 $\geq 30\text{ml/min}$ 患者的治疗。强烈推荐患者每天口服钙剂以及维生素 D。患者的对症治疗，尤其是一般情况不好出现远处转移的患者，应包括给予最佳镇痛治疗。

