

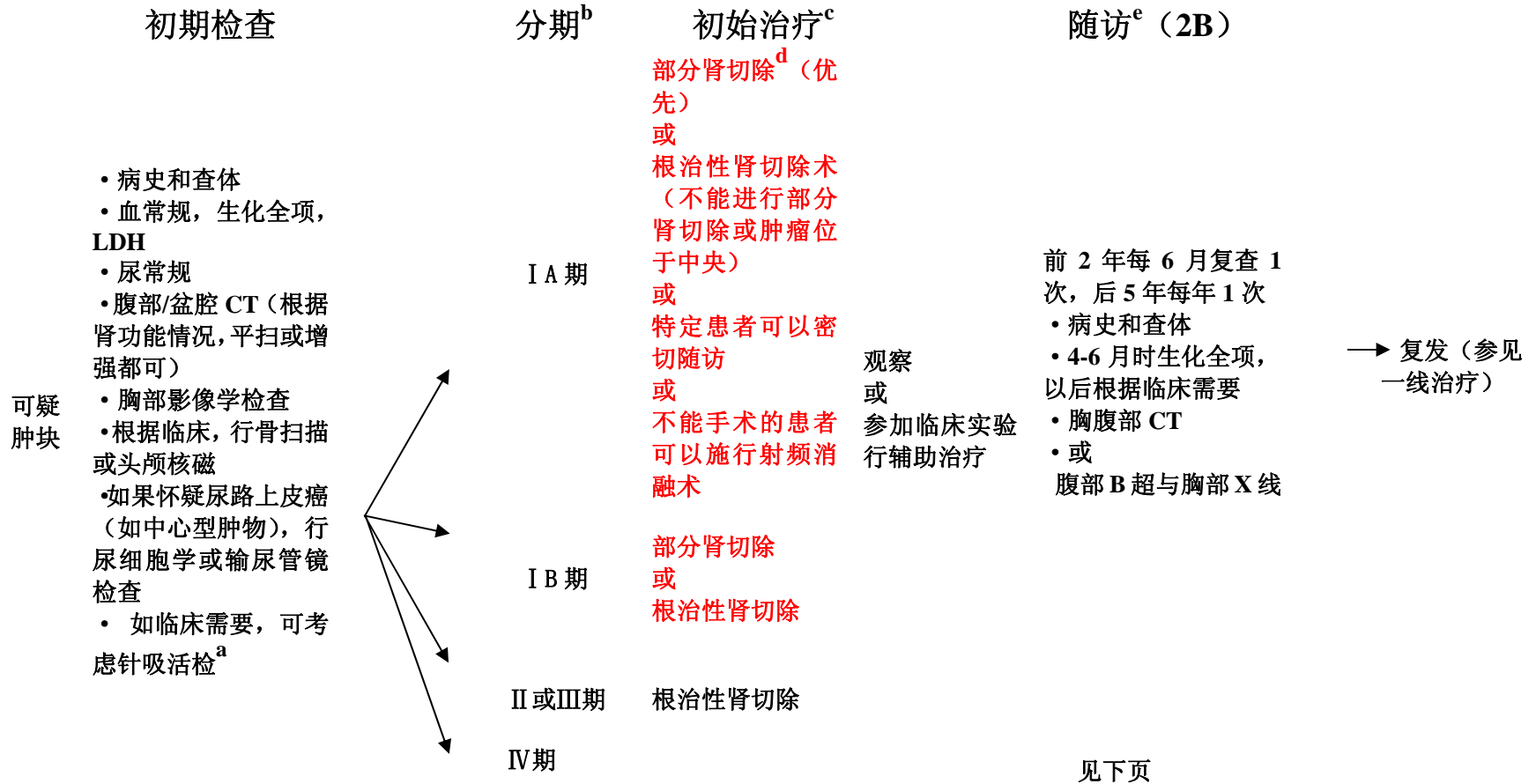
肾癌 NCCN 指南 2011 年第 1 版

北京肿瘤医院 肾内科 盛锡楠 编译 郭军 审校

2011 年指南新进展

肾癌治疗指南 2011 年第 1 版与 2010 年版的变化有：

1. 删除了 UCLA 整合分期系统 (UISS) 用于术后监测方案；
2. 对于 I-III 期病变的治疗，分为 IA、IB、II、III 期分别进行说明，并有相应的治疗选择；
3. 晚期肾癌非透明细胞为主型的一线治疗中，厄罗替尼作为 3 类证据进行推荐，作为肉瘤类型化疗方案 (3 级证据) 修改为吉西他滨+多柔比星，删除了推荐单药卡培他滨、氟尿苷、氟尿嘧啶与多柔比星化疗；
4. 晚期肾癌透明细胞为主型的二线治疗中，将被罚单抗用于细胞因子治疗失败的证据从 2B 改为 2A，用于酪氨酸激酶抑制剂治疗失败为 2B 类证据推荐；
5. 根据 2010 年版新的 AJCC 分期对肾癌进行了分期；
6. 提出了肾癌的手术原则



a 小病灶在诊断以及筛查监测时建议予以活检明确

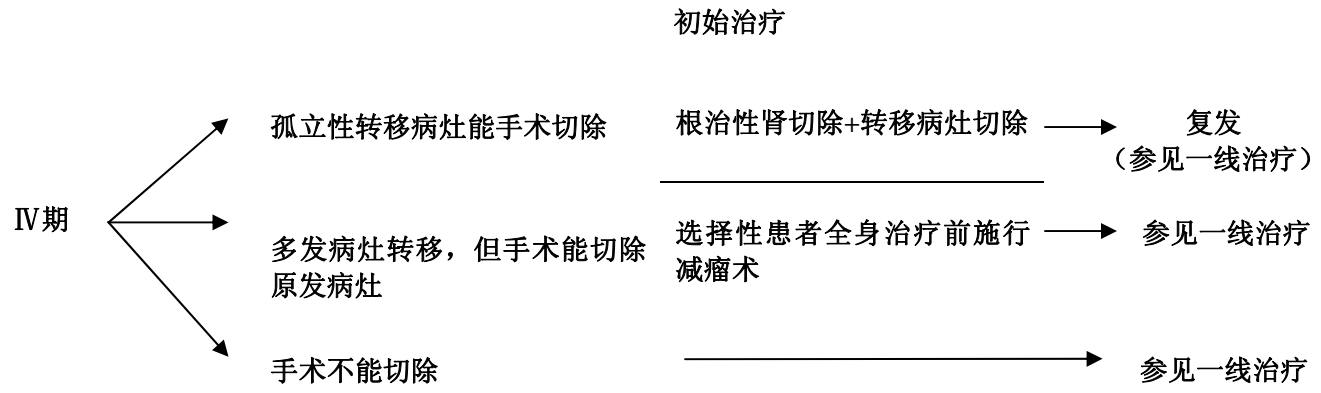
b 鼓励患者参与临床试验

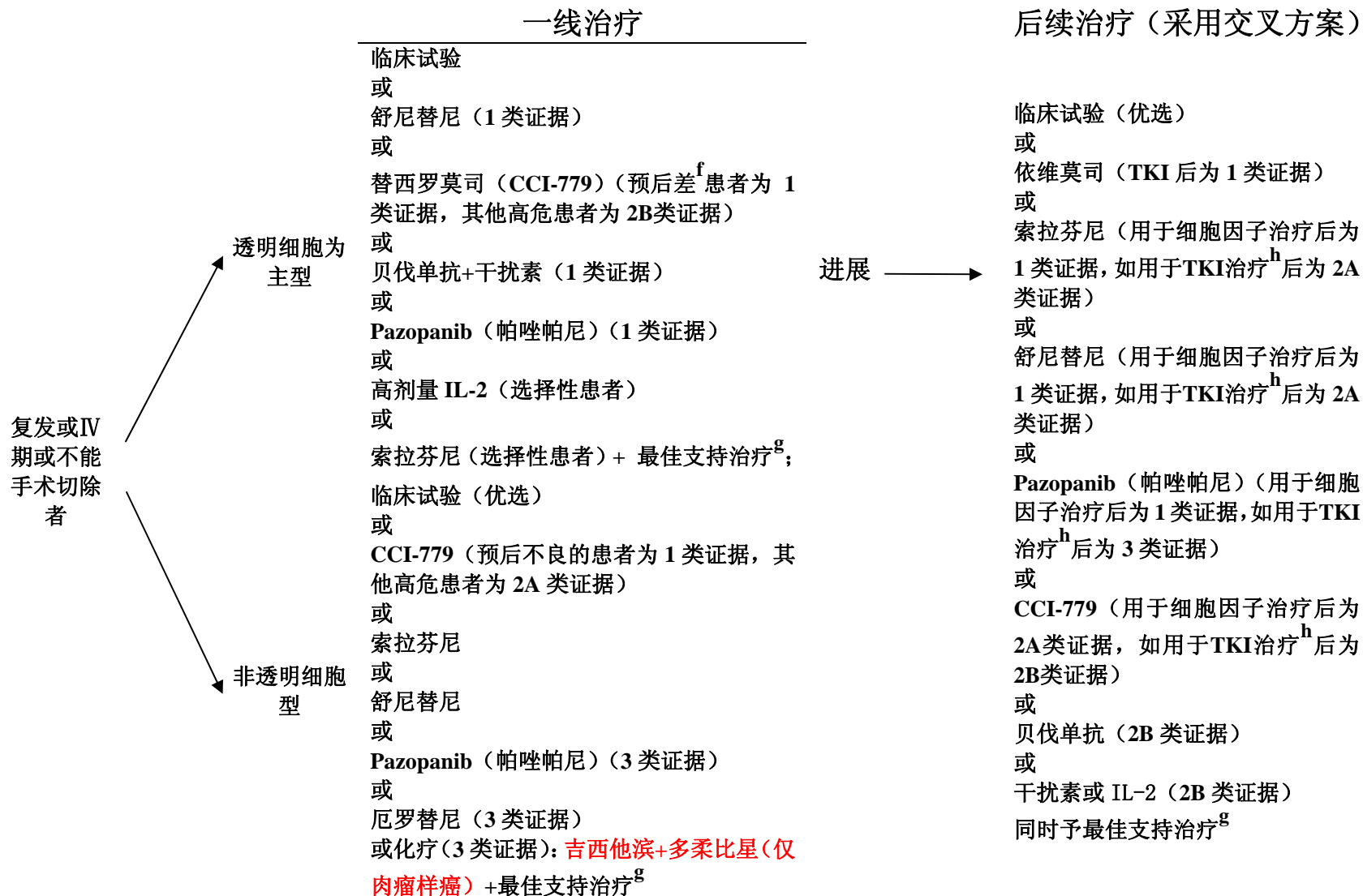
c 参见手术治疗原则;

d 可以开放性手术或机器人/腹腔镜手术

e 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: 所有的推荐项目基于 2A 类证据除非特别标明。
 临床试验: NCCN 坚信肿瘤病人进入临床试验是最佳的。





f: 预后差: ≥3项高危因素; g: 最佳支持治疗包括姑息放疗、转移灶切除或双磷酸盐等。h: 如索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼

肾癌手术治疗原则

以下情况可行保留肾单位手术：

- 多原发灶
- 孤立肾
- 肾功不全
- 某些小的单侧肿瘤（T1a 或选择性 T1b 患者）

保留肾单位手术应由经验丰富的专家实施

可选择性行区域淋巴结清扫术，但对于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推荐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。

如下腔静脉广泛受累则需特殊的医疗小组处理。

观察或消融术：

- T1 病变或不能接受手术的患者
- 小病灶在诊断以及筛查监测时建议予以活检明确
- 开放性手术与腹腔镜手术未进行严格对照的临床试验来比较手术治疗效果
- 射频消融手术的局部复发率高于传统手术

一般情况下，接受减瘤术的患者应符合以下条件：

- 一般情况良好（ECOG 评分 <2 ）
- 无脑转移

影响生存的预测指标

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 $>10\text{mg/dl}(2.5\text{mmol/L})$
- 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

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

表1

肾细胞癌AJCC分期

原发肿瘤（T）

T_x 原发灶无法评价

T0 无肿瘤证据

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 侵及大静脉或肾上腺或膈肌组织但未超出 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 侵犯膈肌以上下腔静脉，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）

淋巴结（N）

N_x 区域淋巴结无法评价

N0 无淋巴结转移

N1 单侧区域淋巴结转移

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

分期

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
IV 期	T3b	N1	M0
	T3c	N0	M0
	T3c	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	任何 T	任何 N	M1

注：登陆www.springer.com 可参见更多信息

正文

NCCN 证据分类准则

1 类：推荐基于高水平证据（如随机对照试验），且获得 NCCN 一致认可；

2A 类：推荐基于较低水平证据，且获得 NCCN 一致认可；

2B 类：推荐基于较低水平证据，但 NCCN 未完全获得认可（少数不赞同）；

3 类：推荐基于任一水平证据，但 NCCN 大部分专家不认可。

除非特别标明，所有推荐均为 2A 类证据。

回顾

据估计美国 2009 年有 57,760 例新诊断病例，约 12,980 例死亡。肾细胞癌（RCC）占有恶性肿瘤的 2-3%，诊断时中位年龄为 65 岁。在过去的 65 年间，RCC 发病率年增长 2%。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%。髓样肾癌是集合管癌的亚型，最早被描述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。

17 个不同地域在 1999-2005 年间的统计资料显示肾与骨盆肿瘤 5 年总体生存率为 69.4%。5 年生存率最重要的预后因子为肿瘤分级、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、骨、脑、肝和肾上腺。

初始评价和分期

典型的 RCC 表现为肾脏可疑肿块，通常为 CT 等影像学所发现。由肾

脏肿块引起的常见主诉为血尿、腰部肿块及腰痛。还有患者表现为转移灶症状，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。年轻的 RCC 患者可表现 VHL 病，建议前往遗传肿瘤中心进行进一步的评估。

肾癌可因其他原因行影像学（如 CT 或超声）检查发现，尤其是随着影像手段的广泛应用，RCC 诊断率不断提高。小的、分期早的 RCC 可以采用更为保守的手术，如保留肾单位手术（在下面章节将提到）治疗。

全身体检应仔细，注意检查锁骨上淋巴结，腹部肿块，下肢水肿，静脉曲张或皮下结节。实验室检查应包括血常规、生化（包括血钙、肝功、LDH、和血肌酐），凝血试验和尿液分析。

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检查。腹部 MRI 用于下腔静脉可疑受侵，或替代 CT（因过敏或肾功能不全不能使用造影剂时）评价肾脏肿块及确定分期。中央型肿块提示可能为移行细胞癌，应行尿细胞学和输尿管镜检查。

骨扫描不是常规检查项目，除非合并有碱性磷酸酶升高或存在骨痛。病史或查体怀疑脑转移时行脑 CT 或核磁。PET 不是初始评估的常规检查。

细针穿刺活检对于初始诊断意义有限，可适用于特定患者。

初始治疗和分期

CT 引导下细针穿刺肾活检及其它易活检部位，或减瘤性肾切除手术都可用于 RCC 的诊断。某些转移性患者行减瘤性肾切除术可明确诊断。

外科手术是局限性 RCC 的唯一有效治疗手段，术式可选择根治性肾切除或保肾术。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。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。同侧肾上腺切除限于肾上极巨大病变和/或 CT 肾上腺异常的患者。如肿瘤侵犯下腔静脉首选根治性肾切除，长期生存约 50%。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，或心肺旁路或不伴循环暂停。行下腔静脉/心房血栓切除手术需经验丰富的医疗组，因其治疗相关死亡达 10%，这取决于原发肿瘤局部侵犯程度和下腔静脉的侵犯程度。

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，双侧多原发 RCC。现在保留肾单位手术对于 T1a、T1b（最大径≤7cm）和对侧肾功正常患者的应用日益增多，且治疗效果与根治术相似。保留肾单位术特别适合位于上下极或边缘的肿瘤。遗传性肾癌如 VHL 病，也可考虑行该类手术。

身体状况好的 I-III 期患者应接受手术治疗。然而，少数老年或体弱患者如果肿瘤较小，可行观察或局部消融术，如射频消融或冷冻消融。

RCC I 期患者 5 年生存率预计为 96%，II 期 82%，III 期 64%，IV 期为 23%。

I-III 期患者术后治疗

手术切除后，20-30% 患者局部复发。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。无病期（诊断至确认复发的时间）越长，生存期越长。

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 或高剂量 IL-2 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。术后放疗不受益，即使是淋巴结受累或肿瘤未切净的情况。

肾癌完全切除患者的随访应包括腹部 CT，在术后约 4-6 月时进行作为基线，以后视情况而定。患者须定期随访，每次随访包括病史和查体，胸片，生化（血尿素氮，血肌酐，血钙，LDH 和肝功等）。

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。这项方案允许采用特定的影像学手段以及具有适当对患者复查的针对性。例如低危患者，术后五年内每年行胸部 CT 检查，第 24 与 48 个月行腹部 CT 检查，而淋巴结转移患者，术后第 3、6、12、18、24 月以及此后每年都需要行胸部 CT 及腹部 CT 检查。

IV 期患者治疗

IV 期患者也可考虑手术，如，CT 上可疑淋巴结可能是与肿瘤不相关的增生。因此，区域淋巴结有微小病变者可手术。另外，小部分原发灶和单一孤立转移灶有手术切除可能的患者可以接受手术治疗，包括 1) 原发性 RCC 合并单一孤立转移灶或 2) 肾切除术后孤立复发灶。可切除的孤立转移灶包括肺、骨和脑。原发灶和转移灶可同时或分次手术切除。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，部分患者可获得长期生存。骨转移的患者可行放疗。

原发病灶有可能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长于单用干扰素组（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，有好的预后因素与行为状态好的患者。减瘤性手术对于后续靶向治疗是否同样获益仍有待证实。

原发灶引起血尿或其它相关症状的患者应行姑息性切除。对症姑息治疗，尤其是那些体力状态较差且有转移的患者，还应包括最佳的止痛治疗。

一线治疗

过去，转移性肾癌的治疗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。这些研究显示高剂量 IL-2 的有效率高于低剂量。高剂量 IL-2 对于部分患者可以获得较高的有效率，包括能获得完全缓解。这也是唯一报道能够获得持续缓解的药物。因此，行为状况好 (KPS>80)，特别是瘤负荷小或主要是肺转移的患者，可以采用高剂量 IL-2 治疗。入组临床试验，与接受高剂量 IL-2 治疗对于某些患者推荐为 2A 证据。

尽管过去 15 年间，细胞因子一度是晚期肾癌的标准治疗，但如今靶向治疗已成为了主要的一、二线治疗。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已审批了五种治疗转移性 RCC 的靶向药物：舒尼替尼、索拉芬尼、CCI-779、依维莫司、贝伐单抗联合干扰素。危险分层对于治疗的选择是重要的，MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Criteria) 危险因素评分是最常用的预后分层模型。这些危险因素包括：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，1-2 项为中等，≥3 个为预后差。

透明细胞为主型

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及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 (既往未接受过全身治疗，体能状况好，有可测量病灶)，随机接受舒尼替尼或 α 干扰素 (各 375 例)。第一研究终点为 PFS，第二研究终点为有效率，OS 和安全性。多因素分析为 LDH，

ECOG 评分 (0 或 1)，和原发灶是否手术。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 评价为“中或好”。结果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%)，血细胞减少 (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获得生存优势，舒尼替尼明显延长了 OS (26.4 月 vs 21.81 月)。因此基于上述疗效与安全性，舒尼替尼被推荐为 1 类证据一线治疗复发或无法切除的 IV 期肾癌 (透明细胞为主型)，对于非透明细胞为主型择为 2A 类证据。近来扩大临床试验的亚组分析显示舒尼替尼治疗脑转移、非透明细胞类型、预后差的肾癌安全有效。

索拉芬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 和 c-kit。一项 II 期临床研究评价了索拉芬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芬尼 400mg bid 或干扰素，进展的患者或者索拉芬尼加量至 600mg bid，或者转换成索拉芬尼 400mg bid (干扰素组)。主要观察终点为 PFS。干扰素组 92 例患者中 90 例接受治疗，56 例进展，其中 50 例转换口服索拉芬尼。97 例患者接受索拉芬尼治疗，结果显示中位 PFS 为 5.7 月 (400mg bid)，干扰素组 5.6 月。两组副反应相似，索拉芬尼组皮肤反应 (皮疹和手足综合症) 和腹泻高，干扰素组流感样症状高。干扰素组转换入索拉芬尼治疗组的中位 PFS 为 5.3 月。索拉芬尼加量至 600mg bid 的 40 例患者中位 PFS 为 3.6 月，副反应可耐受。索拉芬尼加量是否获益需更大规模临床试验证实。因此，根据 NCCN 肾癌委员会，索拉芬尼作为一线治疗推荐用于特定透明细胞为主型与非透明细胞为主型转移性肾癌，其证据水平为 2A。

CCI-779 (Temozolomide: mTOR 激酶抑制剂)，2007 年 5 月 30 日被 FDA 批准为治疗晚期肾癌。mTOR 通过下调或上调多种蛋白 (包括 HIF-1)

调节营养吸收，细胞生长和血管生成。NCCN 推荐 CCI-779 一线治疗复发或无法切除的 IV 期肾癌（透明细胞为主和非透明细胞为主型）。一项多中心随机 III 期临床试验已证实了 CCI-779 的疗效和安全性，共入组了 620 例有 ≥3 个预后不良因素的 IV 期初治患者，分为单药 25mg 每周治疗组（n=209）、干扰素-α 3MIU ih tiw 治疗组（最大剂量至 18MIU，n=207）、Temsirolimus 15mg 每周联合干扰素-α 6MIU tiw（n=210）三组，患者根据手术史和地域进行分层。70%患者 ≤65 岁，69%为男性。主要观察终点为 OS。CCI-779 每周 30-60 分钟内静脉注射，直至疾病进展或副反应无法耐受，推荐用药前使用抗组胺药。结果显示 CCI-779 单药组总生存明显延长。三组中位总生存时间分别为 10.9、7.3、8.4 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（CCI-779 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，CCI-779 被作为 1 类证据推荐为预后不佳的转移性肾癌（透明细胞为主和非透明细胞为主型）患者的一线治疗。

贝伐单抗是抗 VEGF-A 的重组型单抗，中和循环的 VEGF-A。2009 年 8 月 3 日 FDA 批准贝伐单抗与干扰素联合用于进展期肾癌的治疗。一项多中心、随机双盲 III 期试验 (AVOREN) 对贝伐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。结果显示与干扰素单药治疗比较，贝伐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。

美国癌症与白血病组 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，分别随机接受被伐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）与有效率（25.5% vs 13.1%），但毒性

也高于干扰素单药组。2009 年 ASCO 大会公布了该试验的最新结果：两组的中位生存时间分别为 18.3 与 17.4 月，也没有达到统计学差异。

因此，NCCN 将贝伐单抗联合干扰素被作为 2A 类证据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。

Pazopanib（帕唑帕尼）为口服多靶点抗血管生成抑制剂，于 2009 年 10 月 19 日被 FDA 批准用于转移性肾癌的治疗。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 495 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，随机 (2:1) 接受 **Pazopanib**（帕唑帕尼）800mg 口服 Qd 或安慰剂治疗，结果显示 **Pazopanib**（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。

安慰剂组中进展的患者进入扩大临床试验 (VEG107769) 接受口服接受 **Pazopanib**（帕唑帕尼）800mg 口服 Qd 治疗。2009 年美国 ASCO 大会公布了这项研究的初步结果，分析了 70 例入组安慰剂组的患者，34 例患者（48%）未接受任何治疗，37 例（52%）接受过细胞因子治疗 (VEG105192 III 期研究)，从入组 VEG105192 研究安慰剂治疗到入组 VEG107769 接受 **Pazopanib**（帕唑帕尼）的中位时间为 6.4 个月（1-18 个月），**Pazopanib**（帕唑帕尼）治疗的中位时间为 5.7 个月，初步结果令人鼓舞，中位 PFS 获得 8.3 个月（95%CI: 6.1-11.4 个月）。

Pazopanib（帕唑帕尼）的不良反应（1 级或 2 级）主要为腹泻、高血压、头发颜色改变、恶心、食欲减退、呕吐、乏力、虚弱、腹痛与头痛，最常见的 3 级不良反应为 ALT 或 AST 升高为表现的肝毒性，因此药物治疗前以及治疗期间，需要监测肝功能，另外 **Pazopanib**（帕唑帕尼）与心律失常也有关。

因此，NCCN 将 **Pazopanib**（帕唑帕尼）作为 1 类证据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。

非透明细胞为主型

非透明细胞癌的患者仍鼓励参加临床试验。CCI-779 为唯一用于非透明细胞癌治疗中显示有效的药物。CCI-779 全球 ARCC 试验的亚组分析显示无论透明细胞还是非透明细胞癌患者都能获益。与年龄无关，受益的多数仍是预后差的患者。舒尼替尼和索拉芬尼均为 2A 类证据。对于复发或无法手术的 IV 期患者，NCCN 将 Pazopanib 与化疗作为 3 类证据推荐，卡培他滨或吉西他滨±5-Fu 治疗转移性肾癌，或阿霉素为主的治疗肉瘤样肾细胞癌等的临床研究结果均显示效果不佳。

二线治疗

RAD001 (Everolimus, 依维莫司), 为一口服给药的 mTOR 抑制剂。2009 年 3 月 30 日, 美国 FDA 批准用于转移性肾癌接受索拉芬尼或舒尼替尼治疗失败后的治疗。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, 两组的临床获益率分别为 64% 及 32%, Everolimus 治疗显著延长了中位 PFS (4.0 个月 vs 1.9 个月), 其中位时间未达到。不良反应方面主要为血液学毒性及生化异常、粘膜炎、疲乏等。基于该临床试验, NCCN 将其作为 1 类证据推荐用于 VEGFR-TKI 治疗失败后的二线治疗。

Ratain 等报道了一项 II 期安慰剂对照“非连续性”试验的结果, 202 例转移性 RCC 患者接受索拉芬尼 12 周后评估。肿瘤缩小≥25%继续接受索拉芬尼治疗, 疾病进展的停止治疗。其余“可能有效”的患者随机分成继续或停止索拉芬尼治疗两组。最后, 原先 202 例患者中仅有 65 例被随机分组。24 周时的无进展生存分别为索拉芬尼组 50% VS 安慰剂组 18%。临床和统计学均有显著性差异。

由此开展了索拉芬尼的 III 期临床随机研究 (与安慰剂对照), 也就是 TARGET 试验 (Treatment Approaches in RCC Global Evaluation

Trial), 共入组 905 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。初步结果显示, 疾病控制率达 80%, 仅有 2% 获 PR。与安慰剂相比, 索拉芬尼明显延长了 PFS (24w vs 12w), 初步中位生存报道为 (19.3m vs 15.9m)。因此, 安慰剂组转换服用索拉芬尼, 结果生存率提高了 30%。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 Sorafenib Vs 安慰剂为 19.3m Vs 14.3m (P=0.0287)。该试验显示索拉芬尼与安慰剂对比明显延长了 PFS, 二次分析显示也总生存也获益。

前述评价索拉芬尼的 II 和 III 期试验入组的患者均为既往细胞因子治疗失败后的患者, 即评价的是索拉芬尼作为二线治疗的地位。舒尼替尼也显示了二线治疗的有效性。既往细胞因子失败后的患者, 索拉芬尼和舒尼替尼推荐为 1 类证据, 既往使用过络氨酸激酶抑制剂失败的, 则作为 2A 类证据。Pazopanib (帕唑帕尼) III 期临床试验中包括了接受过细胞因子治疗的患者, 总体研究人群中 Pazopanib (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, 而针对既往接受过细胞因子治疗患者两组分别为 7.4 个月与 4.2 个月。基于这项试验的结果, NCCN 将 Pazopanib (帕唑帕尼) 作为 1 类证据推荐用于细胞因子治疗失败患者的治疗, 至于 TKI 治疗失败的患者, 目前尚无临床数据, 因此将其列为 3 类证据。

CCI-779 对于细胞因子失败后的患者为 2A 类证据, 对于既往络氨酸激酶抑制剂失败后的患者为 2B 类证据。IFN- α , IL-2, 与贝伐单抗为 2B 类证据。对于转移性肾癌的二线治疗以及后续治疗, 推荐进行临床试验。

支持治疗仍是转移性肾癌的主要治疗手段, 包括孤立脑转移灶, 脊髓压迫或承重骨骨折的手术; 姑息性放疗合并双磷酸盐治疗疼痛性骨转移等。随访、影像学及实验室检查的频率根据患者情况而定。

