

• 综述 •

局部进展性肾癌综合治疗的研究进展

王琦¹ 于德新^{1△}

【摘要】 局部进展性肾癌的综合治疗包括外科治疗和术后辅助治疗两大类,后者又分为免疫治疗、靶向治疗以及联合治疗等。近年来针对其综合治疗方案的研究不断取得进展,本文对此作一综述。

【关键词】 肾癌;综合治疗

【中图分类号】 R737.11 【文献标识码】 A 【文章编号】 1001-1420(2012)12-0952-04

局部进展性肾癌是指伴有区域淋巴结转移和(或)肾静脉瘤栓和(或)下腔静脉瘤栓和(或)肿瘤侵及肾周脂肪组织和(或)肾窦脂肪组织(但未超过肾筋膜)且无远处转移的肾癌,在 2010 年 AJCC 肾癌临床分期为Ⅲ期($T_{3a} \sim T_{3c} N_{0 \sim 1} M_0$);或伴有肾上腺受侵($T_4 N_{0 \sim 1} M_0$),现纳为Ⅳ期^[1,2]。2010 年,新发的超过 58 000 例肾癌确诊患者中,局部进展性肾癌约占其中 16%^[3]。根治性肾切除作为其首选治疗方法,对转移的淋巴结或血管瘤栓需根据病变程度、患者身体状况等因素决定是否切除,术后暂无公认的标准辅助治疗方案。鉴于肾癌对放、化疗不敏感,故免疫治疗成为外科手术以外的重要治疗手段。近年来,随着分子靶向药物的积极有效应用以及联合治疗的成功开展,局部进展性肾癌的无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)已有了显著的延长^[4]。现就局部进展性肾癌最新的综合治疗研究综述如下。

1 局部进展性肾癌的外科治疗

1.1 根治性肾切除术

根治性肾切除术是最常用的肾癌手术方式,也是目前公认的可能完全治愈肾癌的方法。2011 年版中国肾细胞癌诊疗指南中介绍的经典根治性肾切除范围包括:肾周筋膜、肾周脂肪、患肾、同侧肾上腺、从膈肌脚至腹主动脉分叉处的腹主动脉或下腔静脉旁淋巴结以及髂血管分叉以上的输尿管。Ito 等^[5]通过设计实验与传统的手术方式对比,发现运用腹腔镜技术(包括经腹腔、腹膜后及手助腹腔镜)在缩短手术时间、减少出血总量、降低腹膜损伤发生率及围手术期并发症发生率上有着明显优势。VASDEV 等^[6]也在实验中证实了运用腹腔镜技术治疗患者的术后短期及长期并发症发生率明显低于传统开放手术。随着腹腔镜等新技术的成功应用,近年来根治性肾切除术亦有多种术式可选。局部进展性肾癌行根治性肾切除术时,针对转移的区域淋巴结、静脉瘤栓及肾上腺受侵等情况,

需术中分析并做相关处理。

1.2 区域或扩大淋巴结清扫术

国外研究发现,对分级处于 T3-T4 的局部进展性肾癌和(或)具有不良临床性与病性特征的肾癌患者(包括高 Fuhrman 核分级,肿瘤较大,具有肉瘤样特征,和/或含有凝固坏死样物质等),即使同时有远处转移存在,只要技术上成熟,行区域或扩大淋巴结清扫术仍可提高相关疾病生存率。而对于临床分期为 T₁~T₂,淋巴结阴性以及无不良临床性与病理性特征的患者,采用上述手术方法获得的有效临床分期信息有限,并在减少肿瘤复发及提高存活率方面没有明显作用。对于肾癌淋巴结转移患者是否需在行根治性肾切除术时加区域或扩大淋巴结清扫尚需更多的多中心随机对照研究结果。目前国外有学者认为,确定肿瘤临床分期对患者是否可以获得良好的治疗效果至关重要,因此提出根据肿瘤术中冰冻切片以及前哨淋巴结探查情况来决定是否行淋巴结清扫,而对发现仅有单枚淋巴结肿大的患者不考虑行远处转移灶的探查^[7,8]。

1.3 肾静脉和(或)腔静脉瘤栓的外科治疗

最新统计数据表明,肾癌合并静脉瘤栓的比例约为 4%~36%。MARTINEZ-SALAMANCA 等^[9]通过对 1 122 例曾接受根治性肾切除术和瘤栓清除术的肾癌患者(其中包括 585 例瘤栓侵及下腔静脉水平或以上)进行长期中位随访,统计出 5 年生存率分别为 43.2%(肿瘤侵及肾静脉)、37%(肿瘤侵及横膈水平以下的下腔静脉)和 22%(肿瘤侵及横膈水平以上的下腔静脉),提出瘤栓水平分级目前已成为影响肾癌患者预后的独立因素。GARCIA-FADRIQUE 等^[10]也在对 167 例处于 T₃的肾癌患者进行回顾性研究后得出结论:结合 Fuhrman 核分级,静脉瘤栓是独立的预后影响因素,同时指出瘤栓尾部的延伸长度以及是否侵及静脉壁均不能视为影响预后的独立因素。BERTINI 等^[11]对瘤栓类型进行分析研究后发现与瘤栓形态呈固态的患者相比,那些在行取出术时瘤栓质地较脆易碎的肾癌患者会增加肾周脂肪受侵和远处转

¹安徽医科大学第二附属医院泌尿外科(合肥,230032)

△ 审校者

通信作者:于德新, E-mail: yudx_urology@yahoo.com.cn

移的几率,也具有更高的病理期别进而预后更差。2011 年版中国肾细胞癌诊疗指南中建议仅对临床分期为 T3bN0M0 的患者行肾和(或)腔静脉瘤栓取出术。更多有关瘤栓与肾癌预后之间联系的研究工作目前也在持续开展中。

BOORJIAN 等^[12]认为,理论上肾癌瘤栓切除可大致分为三步:①肾动脉结扎;②腔静脉瘤栓切除;③肾脏切除。目前有 4%~10% 的局部进展性肾癌患者合并有下腔静脉瘤栓形成(以 III-IV 级为主),而其中 45%~70% 曾接受过积极的外科治疗,包括根治性肾切除术和下腔静脉瘤栓取出术。而同时行上述两种手术具有相当大的难度,需要足够的肝后视野暴露以及术中对下腔静脉区域精细的控制掌握,其手术死亡率约为 5%~10%^[13]。对此,METCALFE 等^[14]采用了经颈静脉球囊闭塞术控制下腔静脉的瘤栓,该球囊可以稳定的安置于肝静脉内并且可根据手术人员的意愿向内下水平任意移动。类似方案的成功应用为肾癌伴瘤栓患者的治疗提供了多种术式上的选择。

1.4 肾上腺受侵的外科治疗

肾上腺受侵在最新 2010 年 AJCC 临床分期中有两层定义:一是肿瘤侵透肾周筋膜,包括侵及邻近肿瘤的同侧肾上腺,即 T₄;二是肾上腺转移,即 M₁。在局部进展性肾癌中,肾上腺受侵现已划分为 T₄,同时被认为较 2002 版中的 T_{3a}相比预后更差^[1,15]。TAKAYAMA 等^[16]通过对 23 例已有肾上腺受侵的肾癌患者进行回顾性调查,提出同侧肾上腺受侵的孤立肾肾癌患者的 AJCC 临床分期应为 T₁₋₃N₀M₁,即为 M₁。

有关同侧肾上腺受侵的危险因素,ITO 等^[17]认为肿瘤最大直径≥5.5 cm,临床分期≥T₃,具有淋巴结转移以及远处转移等值得重视。依据上述肿瘤特征和 CT 表现可对患者是否行同侧肾上腺切除做出术前评估。对于那些 CT 显示肾上腺未受累,肿瘤最大径≤5.5 cm,无淋巴结及远处转移的者,可优先考虑采取保留同侧肾上腺的根治性肾切除术。

WEIGHT 等^[18]经过长期对大量行根治性肾切除和部分肾切除的肾癌患者进行中位随访后发现:接受肾切除同时例行同侧肾上腺切除的患者,并没有降低术后对侧肾上腺转移的风险和提高癌症特异生存期的明显证据,而对于危险级别较低的肾癌患者(特别是肿瘤最大直径≤7 cm),肾上腺受侵发生率原本就很小。KOMAI 等^[19]通过试验证明在行肾切除术时保留肾上腺,术后同侧肾上腺再次受侵的概率极小。因此,目前最新观点是:对于那些没有影像学证据证实同侧肾上腺受侵的局部进展性肾癌患者不推荐例行肾上腺切除术,研究表明该方案在治疗肿瘤方面没有明显的益处。

1.5 邻近器官或组织受侵的外科治疗

极少数肾癌可呈浸润生长超过肾筋膜侵及邻近器官,临床分期为 T₄。邻近器官受侵通常被视为预后不佳的主要因素之一,临床数据显示,近 90% 的 T₄ 期患者在接受部分肾切除术或减瘤性肾切除术后 1 年内死于肿瘤恶化。有报道认为,若肾癌已侵及周围邻近器官或组织,则患者术后 5 年生存率微乎其微。该类浸润性肾癌即便是进行手术治疗也难以将瘤体完全切除,且术后复发率高^[20]。目前国内外通常采用外科手术与免疫联合的方式治疗此类型的局部进展性肾癌。

2 局部进展性肾癌的免疫治疗

局部进展性肾癌在行根治性肾切除后尚无标准辅助治疗方案。大量临床资料显示,免疫治疗在延缓肿瘤复发以及减少远处转移的发生等方面有着较显著作用,早已成为肾癌综合治疗的重要手段。

IFN-α 和 IL-2 很早就被认为是抗肿瘤活性最稳定的免疫药物。IFN-α 既有免疫调节和抗肿瘤细胞增殖作用,同时具有细胞毒性及抗血管生成特性;IL-2 没有直接的抗肿瘤作用,但却能有效刺激 T 淋巴细胞与 NK 细胞的产生^[21]。临床数据显示,尽管大剂量 IFN-α 和 IL-2 可有效延缓患者的肿瘤进展及提高癌症相对缓解率,但其毒副作用(主要为乏力、发热、肌痛、转氨酶升高、血压波动等)较明显,尤其是相比于一些分子靶向药物。国内外学者尝试应用低剂量 IFN-α 或 IL-2 对患者进行治疗,虽然降低了毒副作用发生率,但同时也影响了治疗效果,该方案在局部进展性肾癌治疗中的作用尚需大样本的多中心随机对照试验进行评价^[22]。

目前国内外研究的另一个热点聚焦在利用树突状细胞(DC)制成疫苗对患者进行接种,包括局部进展性肾癌行根治术的患者,以预防肿瘤免疫耐受。所谓 DC,是目前已知体内抗原递呈能力最强的抗原递呈细胞,同时能分泌多种细胞因子,诱导产生抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),直接或间接增强 B 淋巴细胞活性,活化体液免疫应答,在抗肿瘤免疫进程中起到了重要作用^[23]。鉴于 DC 在提高局部进展性肾癌患者的免疫功能,延长术后生存期,预防复发以及降低不良反应发生率方面有着显著功效,其应用前景被普遍看好。

3 局部进展性肾癌的靶向治疗

近年来,分子靶向药物在提高肾癌患者的总生存期及延长 PFS 方面有着更显著的效果,同时安全性更高,故大有取代传统免疫疗法之势^[24]。目前已投入使用的药物主要为两大类:一类是以在肾癌组织中对新生血管起最关键作用的成血管因子,即血管内皮生长因子(VEGF)及其信号传导通路

作为靶点,进而阻断肿瘤营养来源与转移路径的抗血管内皮生长因子药物,主要有索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼和贝伐单抗;另一类为雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激酶抑制剂,包括西罗莫司脂化物及依维莫司,其作用机制是抑制被激活的具有调节肿瘤细胞生长和增殖作用的 mTOR,从而抑制肿瘤生长及肿瘤血管生成。研究表明,分子靶向药物对透明细胞癌的疗效较非透明细胞癌更好。对于那些术后对免疫治疗不敏感的肾癌患者,分子靶向药物无疑提供了一条全新的辅助治疗途径^[24~28]。

另有研究表明,内皮素系统与肿瘤的生长也有着密切关系。阿曲生坦,一种选择性内皮素受体拮抗剂,可靶向阻断内皮素信号传导,从而达到逆转或阻断肿瘤细胞生长、血管生成、骨质重塑的作用,已用于治疗前列腺癌。目前国外有 I 期临床试验研究发现,以内皮轴中能促进 VEGF 生成的内皮素-1(ET-1)作为靶点,联合运用阿曲生坦与 IFN- α 治疗肾细胞癌,患者的总生存率和疾病缓解率均有较明显提高。现有更多相关临床研究已陆续开展^[29]。

4 局部进展性肾癌的联合治疗

从理论上说,分子靶向药物可以稳定有效地缩减已存在的转移性病灶,根据实体瘤疗效评价标准其相应肿瘤应答率可达到 20%~40%,而实际现有的临床资料显示,能达到上述治疗效果的患者人数并不多^[30]。对于局部进展性肾癌患者来说,术后治疗的重点之一就是预防远处转移。目前有学者提出运用免疫治疗与靶向治疗相结合的方法进行治疗,相关试验结果显示:无论是索拉菲尼联合 IFN- α 或是贝伐单抗联合 IL-2 的方案在延长无疾病进展时间和降低毒副作用发生率及预防和延缓肿瘤远处转移等方面均较运用免疫或分子靶向药物单一疗法相比有着更理想的疗效。运用抗血管生成药物联合 mTOR 激酶抑制剂的治疗方案(如贝伐单抗联合依维莫司)在近期一系列临床 III 期试验中被证实较单一疗法更为合理有效^[22,27,31]。

此外,针对肾细胞癌可通过间接影响调节性 T 淋巴细胞和骨髓源性抑制细胞的增殖以及改变 TH₁/TH₂ 之间的比例(朝着促进炎症的状态发展)损害机体对肿瘤的免疫反应,一项临床试验已开展,即联合组蛋白脱乙酰氨基酶抑制剂与大剂量 IL-2 的策略来减弱对 T 细胞的抑制作用,进而增强 IL-2 介导的免疫应答作用^[31]。

最新有研究结果显示,联合运用低剂量 IFN- α 与 IL-2,较单一免疫疗法相比不仅可以增加患者的部分缓解及完全缓解数,也减少了毒副作用的发生。该项研究同时指出,血清钠水平对肿瘤患者的应答及预后有着正相关作用,即血清钠值正常的肾癌患者在应用此方案后的生存期明显长于血清钠

低于正常水平的患者。对此,也有学者提出患者的治疗前血清钠水平对联合免疫治疗的效果有着直接关系^[32,33]。总而言之,对于术后尚无标准辅助治疗的局部进展性患者来说,注重个体化选择的联合用药是不可忽视的综合治疗原则之一。

5 结语

目前,根治性肾切除术仍然是局部进展性肾癌最为有效的治疗手段,而关于术中是否需要行淋巴结清扫、静脉瘤栓取出、同侧肾上腺切除等问题,则要依照相应的治疗原则以及患者不同的个体情况来制定最适宜的手术治疗方案。对于术后辅助治疗方案的选择,目前尚具争议。近年来,随着多种术后辅助治疗的积极应用,在延长患者术后 PFS 及延缓肿瘤复发上取得了值得肯定的疗效,对肾癌患者的综合治疗提供了更多的思路和途径。相信在不久的将来,局部进展性肾癌的综合治疗前景将会更加广阔。

参考文献

- [1] KIM S P, ALT A L, WEIGHT C J, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort [J]. *Urology*, 2011, 185(6):2035-2039.
- [2] BILLIA M, VOLPE A, TERRONE C. The current TNM staging system of renal cell carcinoma: are further improvements needed[J]? *Arch Esp Urol*, 2011, 64(10):929-937.
- [3] ANDERSON C B, CLARK P E, MORGAN T M, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2011, 78(1):99-104.
- [4] SFOUNGARISTOS S, GIANNITSAS K, PERIMENIS P. Present and future therapeutic options for locally advanced and metastatic renal cell carcinoma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4):533-547.
- [5] ITO H, MAKIYAMA K, KAWAHARA T, et al. Retroperitoneoscopic radical nephrectomy with a small incision for renal cell carcinoma: Comparison with the conventional method[J]. *J Negat Results Biomed*, 2011, 10:11.
- [6] VASDEV N, HUSSEIN H K, DAVIDSON A. Radical renal surgery (laparoscopic and open) in octogenarians[J]. *Surgeon*, 2011, 9(3):135-141.
- [7] CAPITANIO U, BECKER F, BLUTE M L, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(6):1212-1220.
- [8] WHITSON J M, HARRIS C R, REESE A C, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases[J]. *Urology*, 2011, 185(5):1615-1620.
- [9] MARTINEZ-SALAMANCA J I, HUANG W C,

- MILLAN I, et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(1):120—127.
- [10] GARCIA-FADRIQUE G, BUDIA-ALBA A, RUIZ-CERDA J L, et al. Prognostic value of venous tumor thrombus in renal cell carcinoma[J]. *Actas Urol Esp*, 2012, 36(1):29—34.
- [11] BERTINI R, ROSCIGNO M, FRESCHI M, et al. Impact of venous tumour thrombus consistency(solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(2):358—365.
- [12] BOORJIAN S A, SENGUPTA S, BLUTE M L, et al. Renal cell carcinoma: vena caval involvement[J]. *BJU Int*, 2007, 99(5):1239—1244.
- [13] WEIN A J, KAVOUSSI L R, NOVICK A C, et al. Campbell-Walsh urology[M]. 9th edition Philadelphia, PA: Saunders, 2007: table 47—1515.
- [14] METCALFE C, CHANG-KIT L, DUMITRU I, et al. Antegrade balloon occlusion of inferior vena cava during thrombectomy for renal cell carcinoma[J]. *Can Urol Assoc J*, 2010, 4(4):105—108.
- [15] CHAVES PORTELA S, SANTOS-ARRONTES D, FERN? NDEZ-ACENERO M J, et al. Stage pT_{3a} of renal clear cell carcinoma: do tumors with sinus fat involvement behave the same as those with perinephric fat involvement[J]? *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(2):569—574.
- [16] TAKAYAMA T, SUGIYAMA T, KAI F, et al. Should ipsilateral solitary adrenal involvement in renal cell carcinoma be staged as M1[J]? *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(6):792—796.
- [17] ITO K, NAKAZAWA H, MARUMO K, et al. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2008, 72(2):354—358.
- [18] WEIGHT C J, KIM S P, LOHSE C M, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(3):458—464.
- [19] KOMAI Y, FUJII Y, KIJIMA T, et al. Significance of ipsilateral adrenalectomy in surgery for renal cell carcinoma[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2010, 101(4):592—596.
- [20] FICARRA V, IAFRATE M, CAPPELLARO L, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT₃₋₄) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(3):722—729.
- [21] GEORGE S, PILI R, CARDUCCI M A. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(9):1011—1018.
- [22] MCDERMOTT D F. Immunotherapy and targeted therapy combinations in renal cancer[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3):207—213.
- [23] LASCHOS K A, PAPAISIS K T, KONTOVINIS L F, et al. Targeted treatment for metastatic renal cell carcinoma and immune regulation[J]. *J BUON*, 2010, 15(2):235—240.
- [24] BARRIERE J, HOCH B, FERRERO J M. New perspectives in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011 Nov 16. [Epub ahead of print].
- [25] CHOEIRI M, TANNIR N, JONASCH E. Adjuvant and neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3):144—150.
- [26] LIU F, CHEN X, PENG E, et al. VEGF Pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31(6):799—806.
- [27] SANTOS N, WENGER J B, HAVRE P, et al. Combination therapy for renal cell cancer: what are possible options[J]? *Oncology*, 2011, 81(3—4):220—229.
- [28] KOC G, WANG X, LUO Y. Pazopanib: an orally administered multi-targeted tyrosine kinase inhibitor for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma[J]. *Can J Urol*, 2011, 18(6):5991—5997.
- [29] GROENEWEGEN G, WALRAVEN M, VERMAAT J, et al. Targeting the Endothelin Axis with Atrasentan, in combination with IFN- α , in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(2):284—289.
- [30] JONASCH E, TANNIR N M. Targeted therapy for locally advanced renal cell carcinoma[J]. *Target Oncol*, 2010, 5(2):113—118.
- [31] GRIVAS P D, REDMAN B G. Immunotherapy of kidney cancer[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3):151—163.
- [32] JEPPESEN A N, JENSEN H K, DONSKOV F, et al. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(5):867—872.
- [33] AKAZA H, TSUKAMOTOT, FUJIOKAT, et al. Combined immunotherapy with low-dose IL-2 plus IFN- α for metastatic renal cell carcinoma: survival benefit for selected patients with lung metastasis and serum sodium level[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8):1023—1030.

(收稿日期:2012-02-11)