

## 转移型肉瘤样肾癌的生存分析研究及治疗进展

夏宇<sup>1</sup> 黄滔<sup>1</sup> 徐丹枫<sup>1,2</sup> 杨安卿<sup>1</sup> 楚晨龙<sup>1</sup> 赵晨晖<sup>1</sup>  
马斌斌<sup>1</sup> 崔仁杰<sup>1</sup> 许永之<sup>1</sup> 余忠伟<sup>1</sup> 周文龙<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:探究影响转移型肉瘤样肾癌(msRCC)患者预后的危险因素及治疗方案。方法:回顾分析 SEER 数据库的 413 例 msRCC 患者的临床资料。采用 Kaplan-Meier 生存分析计算总体生存率(OS)及肿瘤特异性生存率(CSS),对随访数据进行 COX 多因素回归分析,分析因素包括婚姻状态、年龄、种族、性别、肿瘤侧别、Grade 分级、Fuhrman 核分级、肿瘤大小、区域淋巴结转移、远处转移灶、原发肿瘤的局部浸润、肿瘤原发灶手术方式、区域淋巴结清扫情况、放化疗。结果:研究发现,msRCC 患者的 5 年 OS 约为 3.7%,5 年 CSS 约为 4.3%。COX 多因素回归发现,年龄>70 岁、区域淋巴结转移、肝转移、肺转移作为影响预后的独立危险因素;而肾切除术(包括根治切除)、化疗则作为预后保护因素。对于存在骨、肝、肺或多发器官转移的 msRCC 患者,采取减瘤性肾切除术可显著改善预后。结论:msRCC 的恶性程度极高,患者预后不良,常规治疗不敏感,研究发现采取减瘤性肾切除术及化疗可改善 msRCC 患者预后。近年来发现 PD-1/PD-L1 在 sRCC 患者存在的高表达特性,未来 PD-1/PD-L1 抑制剂可能将作为 msRCC 的一线治疗。

**[关键词]** 肾癌;预后;生存分析;COX 回归;治疗进展

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.12.011

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

## Survival analysis of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma and treatment progress

XIA Yu<sup>1</sup> HUANG Tao<sup>1</sup> XU Danfeng<sup>1,2</sup> YANG Anqing<sup>1</sup> CHU Chenlong<sup>1</sup> ZHAO Chenhui<sup>1</sup>  
MA Binbin<sup>1</sup> CUI Renjie<sup>1</sup> XU Yongzhi<sup>1</sup> YU Zhongwei<sup>1</sup> ZHOU Wenlong<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200020, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Ruijin Hospital, Medical School of Shanghai Jiao Tong University)

Corresponding author: HUANG Tao, E-mail: lw10100ht@rjllwh.com.cn

**Abstract Objective:** To investigate the independent prognostic factors for metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma (msRCC) and the progress on treatment. **Method:** Clinical data from a cohort of 413 msRCC patients were collected from 2010 to 2016 based on the SEER database. Overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) were calculated using the Kaplan-Meier method. The COX regression model was utilized to analyze factors (including marital status, age, race, sex, laterality, tumor grade, Fuhrman nuclear grade, tumor size, regional lymph node, metastatic disease, tumor invasion, surgery of primary tumor, surgery of regional lymph node, radiotherapy and chemotherapy) influencing patient prognosis. **Result:** As discovered when analyzing the research data, the five-year OS and five-year CSS were 3.7% and 4.3% for msRCC patients, respectively. Besides, COX regression analysis showed that age>70 years, regional lymph node metastasis, liver metastasis and lung metastasis were the independent risk factors for survival prognosis, whereas nephrectomy (including radical nephrectomy) and chemotherapy were the protective factors. In addition, cytoreductive nephrectomy was suggested to improve the prognosis for msRCC patients with bone, liver, lung or multiple organ metastases. **Conclusion:** MsRCC is associated with a high malignant grade and poor patient prognosis, and these patients are often insensitive to routine treatment. Based on our results, the prognosis for msRCC patients can be improved by cytoreductive nephrectomy and chemotherapy. The existing biomarker studies suggest that PD-1/PD-L1 is up-regulated in sRCC, and PD-1/PD-L1 inhibitors may serve as the first-line treatment for msRCC in the future.

**Key words** renal carcinoma; prognosis; survival analysis; COX regression; treatment progress

肉瘤样肾癌(sarcomatoid renal cell carcinoma, sRCC)作为肾细胞癌(renal cell carcinoma,

RCC)的一类特殊亚型,约占全部 RCC 的 5%,占进展性 RCC 的 20%<sup>[1]</sup>。由于肉瘤样成分可存在于任何一类 RCC 传统亚型中,故 2017 年的第 8 版 AJCC 癌症分期手册未将 sRCC 作为一类单独的 RCC 组织学类型<sup>[2]</sup>。

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院泌尿外科(上海,200020)

<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科

通信作者:黄滔,E-mail:lw10100ht@rjllwh.com.cn

sRCC的临床发病率较低,具有原发肿瘤体积大、恶性程度高、侵袭性强、转移早、预后不良等特点,且对传统放化疗、细胞因子治疗和靶向治疗反应欠佳<sup>[3]</sup>,约60%的sRCC患者诊断时已处于AJCC 4期<sup>[4]</sup>,这使得转移型肉瘤样肾癌(metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma, msRCC)患者的治疗具有重要的临床意义。本研究搜集美国国立癌症研究所的“监测、流行病学结果”(Surveillance, epidemiology and end results, SEER)数据库中msRCC患者的临床资料,在筛选后进行COX多因素回归分析,并综合国内外最新的治疗进展,探讨影响msRCC患者预后的危险因素及治疗方案,为临床诊治提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

检索SEER数据库的目标患者资料,设定纳入标准:①患者来源于2010~2016年SEER数据库收录的患者资料;②患者的肿瘤病理类型为sRCC(ICD-O-3编码:8318/3, Renal cell carcinoma, sarcomatoid);③选择sRCC为原发性肿瘤的患者。排除标准:①剔除缺少必需基本数据、质量较差数据、基本数据不全的患者;②剔除非病理诊断的患者;③剔除AJCC 6/7th为“M0、Blank”的非远处转移的患者;④剔除多原发癌患者。

### 1.2 方法

经检索2010~2016年SEER数据库收录的肿瘤病理类型为sRCC的患者,总计1066例,依据纳入及排除标准,最终纳入临床类型为远处转移的msRCC患者413例,提取患者的临床数据。研究资料包括患者诊断时婚姻状态、年龄、种族、性别、肿瘤侧别、Grade分级、Fuhrman核分级、肿瘤大小、区域淋巴结转移、远处转移(包括骨、脑、肝、肺、远处淋巴结转移)、原发肿瘤的局部浸润(是否局限于肾包膜)、肿瘤原发灶手术方式(未行手术;局部肿瘤切除:包括肾部分切除术、激光消融、冷冻手术等;肾切除/肾根治性切除)、区域淋巴结清扫情况、放化疗。

### 1.3 统计学方法

使用IBM SPSS Statistics 19.0软件进行统计学处理。采用Kaplan-Meier生存分析法作出msRCC患者的肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)曲线及总体生存率(overall survival, OS)曲线,并计算1、3、5年CSS和OS,并依据患者肿瘤原发灶的手术方式和肿瘤远处转移灶分类计算相关生存率。再将SEER数据库中可能影响msRCC预后的相关因素作为自变量进行编码,应用COX多因素分析模型,计算出独立影响msRCC患者预后的相关因素。最后依据远处转移

灶分类进行亚组分析,探究减瘤手术(肾切除/肾根治切除)对不同msRCC患者预后的影响。

## 2 结果

纳入患者年龄19~92岁,平均(62.32±11.06)岁,随访生存时间0~83个月,平均(8.01±10.93)个月。413例患者中,男292例,女121例,男性患者明显多于女性;已婚患者是未婚患者的1.87倍;患者年龄主要分布于50~70岁,占全部患者63.2%;白人患者是黑人患者的7.4倍;肿瘤位于单侧者403例,占97.5%(左侧、右侧者分别为209例、194例),双侧肿瘤者仅2例;对于肿瘤的Grade分级,Grade IV级患者是I~III级患者的2.3倍,Fuhrman核分级IV级患者是I~III级患者的6.26倍。对于肿瘤原发灶,肿瘤直径>4cm者占81.8%,区域淋巴结侵犯者占39.2%,骨、脑、肝、肺、远处淋巴结的转移率分别为42.6%、8.7%、23.7%、63.6%、16.4%,单器官转移、多器官(2处或2处以上不同器官)远处转移率分别为36.1%、63.9%;肿瘤原发灶侵犯进入肾脂肪囊者是局限肾包膜内者的1.84倍。对于肿瘤原发灶的手术治疗,未行手术治疗者215例,行局部肿瘤切除(包括肾部分切除术、激光消融、冷冻手术等)者11例,采取肾切除(包括肾根治切除)者187例,患者的平均OS时间分别为4.79、6.63和11.79个月;行放疗者与未放疗者分别为127例、280例,平均OS时间分别为7.85、8.1个月;行化疗和未行化疗患者分别226、187例,平均OS时间分别为10.0、5.5个月。

根据Kaplan-Meier生存分析法分别得出msRCC患者的CSS和OS生存曲线(图1、2),msRCC患者的1、3、5年的CSS分别为21.7%、5.7%、4.3%,1、3、5年的OS分别为20.4%、4.9%、3.7%。根据患者的肿瘤原发灶的手术方式分类,未行相关原发灶手术治疗的msRCC患者1、3、5年CSS分别为10.5%、2.5%、1.0%,OS分别为9.7%、2%、1%,而行肾切除术(包括根治性肾切除)的msRCC患者的1、3、5年CSS分别为32.2%、10.1%、7.9%,OS分别为32%、10%、7%。另外,我们根据肿瘤远处转移灶分类,分别计算1、3、5年的CSS和OS,见表1,其中存在骨转移、脑转移、肝转移、肺转移及远程淋巴结转移的msRCC患者平均CSS时间分别为(10.1±1.5)、(9.8±2.3)、(4.1±0.4)、(9±0.9)、(9.3±1.6)个月,平均OS时间分别为(9.5±1.4)、(9.5±2.2)、(3.9±0.4)、(8.6±0.9)、(8.5±1.4)个月,得出骨转移患者的生存期最长,而存在肝转移的患者生存期最短。

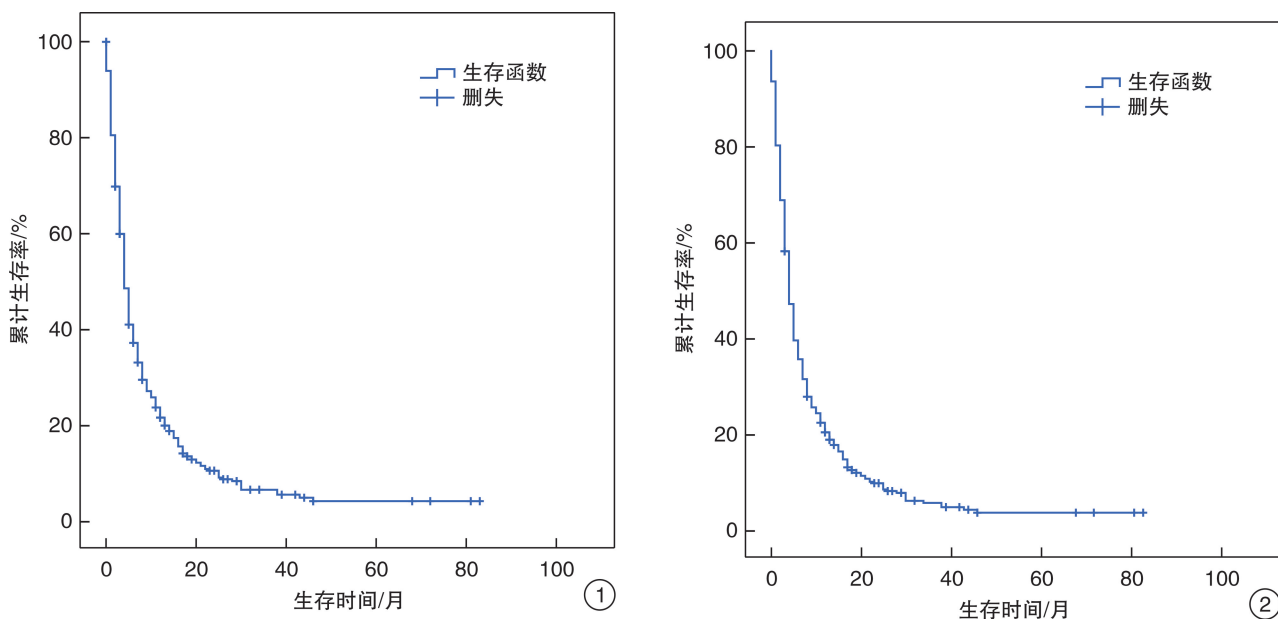


图 1 413 例 msRCC 患者 CSS 的 Kaplan-Meier 生存曲线; 图 2 413 例 msRCC 患者 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 1 msRCC 患者的生存分析(基于转移灶分类) %

| 转移部位              | 1 年<br>生存率 | 3 年<br>生存率 | 5 年<br>生存率 |
|-------------------|------------|------------|------------|
| 骨转移( $n=176$ )    |            |            |            |
| CSS               | 18.7       | 5          | 5          |
| OS                | 17.6       | 4          | 4          |
| 脑转移( $n=36$ )     |            |            |            |
| CSS               | 24.1       | 12         | —          |
| OS                | 23.2       | 12         | —          |
| 肝转移( $n=98$ )     |            |            |            |
| CSS               | 4.7        | —          | —          |
| OS                | 4.2        | —          | —          |
| 肺转移( $n=263$ )    |            |            |            |
| CSS               | 19.1       | 4.4        | 2          |
| OS                | 17.9       | 4.1        | 2          |
| 远处淋巴结转移( $n=68$ ) |            |            |            |
| CSS               | 23.0       | 10.1       | —          |
| OS                | 21.2       | 9.0        | —          |

本研究对年龄、性别、Grade 分级、Fuhrman 核分级、肿瘤大小、区域淋巴结、远处转移(骨、脑、肝、肺、远处淋巴结)、肿瘤局部侵犯程度、肿瘤原发灶手术、放化疗进行多因素 COX 分析(表 2)。研究得出,肝、肺转移作为 msRCC 患者的 CSS 独立危险因素,相对危险度(relative risk, RR)分别为 1.7 倍、1.4 倍,差异有统计学意义。而对于患者 OS,年龄 $>70$  岁、区域淋巴结转移、肝转移、肺转移作为独立危险因素,RR 分别为 1.5 倍、1.4 倍、1.7 倍,差异有统计学意义。而肾切除术(包括根治切除)、化疗则作为 msRCC 患者 CSS 和 OS 的共同保护因素,RR 分别为 0.4 倍、0.5 倍,差异有统计学意义。

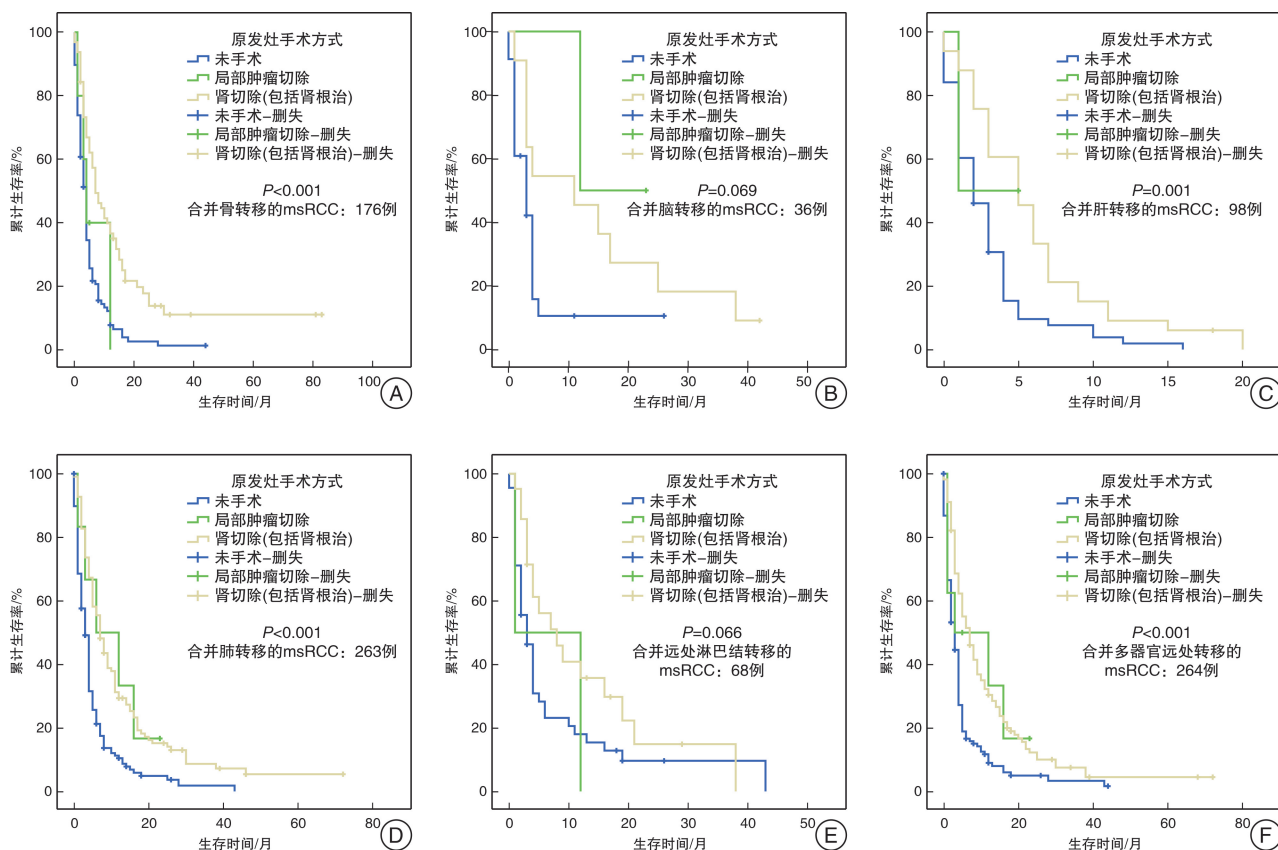
基于肿瘤远处转移灶分类,我们采取亚组分析来探究减瘤手术(肾切除或肾根治性切除)对不同 msRCC 患者预后的影响。我们发现采取原发灶减瘤手术可改善存在骨转移(CSS 时间:17.3 个月 vs. 5.1 个月,  $P<0.001$ )、肝转移(CSS:5.9 个月 vs. 2.9 个月,  $P=0.001$ )、肺转移(CSS 时间:13.3 个月 vs. 5.3 个月,  $P<0.001$ )及多器官远处转移(CSS 时间:12.2 个月 vs. 5.3 个月,  $P<0.001$ )患者的肿瘤特异性生存预后,而对于存在脑转移、远处淋巴结转移的患者,行原发灶减瘤手术未能明显改善其预后( $P>0.05$ ),见图 3。

### 3 讨论

根据组织学特征, Farrow 等<sup>[5]</sup> 最早将 sRCC 定义为“肿瘤成分除了经典的透明细胞或颗粒细胞外,还合并多形性梭型细胞来源的肉瘤样成分的一类特殊类型 RCC。对于 sRCC 的分类,目前主要参考肿瘤肉瘤样成分含量,以及存在的不同 RCC 亚型<sup>[6]</sup>。RCC 肉瘤样转化的分子机制目前仍不清楚,多数学者认为, RCC 的肉瘤样分化起源于 RCC 的上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[7]</sup>, 由原 RCC 肿瘤细胞进一步去分化为 sRCC, 这种去分化可出现于任何一类 RCC 亚型的肿瘤上皮成分中<sup>[6]</sup>。研究发现, sRCC 占肾透明细胞癌中 5%~13%, 乳头状 RCC 中 2%~7%, 嫌色 RCC 中 9%~13%, 未分类 RCC 中 11%~26%, 集合管癌中 29%<sup>[8]</sup>。最近有研究发现 RCC 肉瘤样变也可存在于一些遗传性癌症综合征相关的新型 RCC, 例如胡索酸水合酶缺陷型 RCC 和琥珀酸脱氢酶缺失性 RCC<sup>[9-10]</sup>。

表 2 影响 msRCC 患者预后的 COX 多因素回归分析

| 项目                 | CSS           |       | OS            |       |
|--------------------|---------------|-------|---------------|-------|
|                    | 95%CI         | P     | 95%CI         | P     |
| 年龄/岁               |               |       |               |       |
| ≤50                | 1.0           |       | 1.0           |       |
| >50~70             | 1.2(0.9,1.7)  | 0.201 | 1.3(0.9,1.8)  | 0.161 |
| >70                | 1.4(0.9,2.1)  | 0.099 | 1.5(1.2,2.2)  | 0.049 |
| 性别                 |               |       |               |       |
| 男                  | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 女                  | 1.2(0.9,1.5)  | 0.192 | 1.2(0.9,1.5)  | 0.245 |
| Grade 分级           |               |       |               |       |
| I~Ⅲ                | 1.0           |       | 1.0           |       |
| Ⅳ                  | 0.8(0.5,1.2)  | 0.339 | 0.8(0.5,1.2)  | 0.22  |
| Fuhrman Nuclear 分级 |               |       |               |       |
| I~Ⅲ                | 1.0           |       | 1.0           |       |
| Ⅳ                  | 1.4(0.8,2.4)  | 0.23  | 1.4(0.8,2.5)  | 0.176 |
| 肿瘤大小/mm            |               |       |               |       |
| ≤40                | 1.0           |       | 1.0           |       |
| >40~80             | 1(0.7,1.5)    | 0.889 | 1(0.7,1.5)    | 0.902 |
| >80~120            | 0.9(0.6,1.5)  | 0.909 | 1(0.7,1.5)    | 0.99  |
| >120               | 1.1(0.7,1.7)  | 0.71  | 1.1(0.7,1.7)  | 0.602 |
| 区域淋巴结转移            |               |       |               |       |
| 无                  | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 单淋巴结转移             | 1.4(0.9,1.9)  | 0.061 | 1.4(1.1,1.9)  | 0.034 |
| 多发淋巴结转移            | 1.3(0.9,1.7)  | 0.111 | 1.3(0.9,1.8)  | 0.06  |
| 骨转移                |               |       |               |       |
| 阴性                 | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 阳性                 | 1.1(0.9,1.5)  | 0.322 | 1.1(0.87,1.5) | 0.357 |
| 脑转移                |               |       |               |       |
| 阴性                 | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 阳性                 | 0.9(0.6,1.5)  | 0.818 | 1.1(0.9,1.5)  | 0.357 |
| 肝转移                |               |       |               |       |
| 阴性                 | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 阳性                 | 1.7(1.3,2.3)  | 0.000 | 1.7(1.3,2.2)  | 0.000 |
| 肺转移                |               |       |               |       |
| 阴性                 | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 阳性                 | 1.4(1.1,1.8)  | 0.009 | 1.4(1.1,1.8)  | 0.014 |
| 远处淋巴结转移            |               |       |               |       |
| 阴性                 | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 阳性                 | 0.8(0.6,1.1)  | 0.272 | 0.9(0.6,1.2)  | 0.357 |
| 肿瘤局部侵犯             |               |       |               |       |
| 局限肾脂肪囊             | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 侵犯肾脂肪囊             | 1.3(0.9,1.9)  | 0.141 | 1.3(0.9,1.9)  | 0.111 |
| 手术方式               |               |       |               |       |
| 未手术                | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 局部肿瘤切除             | 1.01(0.5,2.3) | 0.892 | 1.2(0.6,2.5)  | 0.681 |
| 肾切除(包括肾根治)         | 0.4(0.3,0.7)  | 0.002 | 0.4(0.3,0.7)  | 0.001 |
| 放疗                 |               |       |               |       |
| 未行放疗               | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 行放疗                | 0.9(0.7,1.2)  | 0.422 | 0.9(0.7,1.2)  | 0.462 |
| 化疗                 |               |       |               |       |
| 未行化疗               | 1.0           |       | 1.0           |       |
| 行化疗                | 0.5(0.4,0.6)  | 0.000 | 0.5(0.4,0.6)  | 0.000 |



A:骨转移;B:脑转移;C:肝转移;D:肺转移;E:远处淋巴结转移;F:多器官远处转移。

图3 不同远处转移灶 msRCC 患者的肿瘤特异性 Kaplan-Meier 生存曲线

近年来,不少研究者通过对 sRCC 中的肉瘤样和非肉瘤样肿瘤成分进行免疫组化研究,来分析其中的特异性蛋白表达及分子标志物。目前临床常用的辅助 sRCC 分类的分子标志物包括广谱上皮标记物(角蛋白、上皮细胞膜抗原、EMA),肾组织标记物(PAX8、PAX2),ccRCC 相关标志物、碳酸酐酶-Ⅸ等<sup>[11]</sup>。Bi 等<sup>[12]</sup>通过外显子测序技术对肉瘤样 ccRCC 患者进行研究,发现 42% 患者癌组织和肉瘤样组织存在体细胞单核苷酸变异,常见于 VHL、PBRM1、SETD2 和 PTEN 基因。Malouf 等<sup>[13]</sup>对 sRCC 肿瘤的上皮与肉瘤样成分行成对基因组分析,发现存在相同的突变位点,包括 TP53 (42%)、VHL (35%)、CDKN2A (27%) 和 NF2 (19%),指出 sRCC 的肿瘤上皮组织和肉瘤样成分来源于同一祖细胞。也有研究指出,sRCC 存在具有特异性的肉瘤高表达的突变蛋白(TP53),约 31.6% 的 sRCC 患者的肉瘤组织样本中存在 TP53 突变,在肿瘤的上皮癌组织中却未见。研究还发现其他一些癌症驱动基因,如 ARID1A 和 BRCA1,而这些基因的突变与 TP53 相互排斥,预示在 RCC 肉瘤样转化过程中存在有特定基因突变<sup>[12]</sup>。而对于 sRCC 的高侵袭性和治疗抵抗性,Molina 等<sup>[14]</sup>对 28 例 sRCC 肿瘤样本进行 IHC 染色分析,发现

在 RCC 肉瘤样分化相关的 HIF 通路中 HIF-1A 和 CA IX 基因存在过度表达,以及 mTOR 通路中的激活靶点 P-S6 和 P-4E-BP1 也存在表达,目前认为,mTOR 通路蛋白的过度表达与患者的不良预后表型存在相关性。

目前临床上对于局限性 sRCC 的治疗以根治性肾癌切除术为主<sup>[15]</sup>,但对 msRCC 患者的手术治疗指针却未特别说明。Alevizakos 等<sup>[4]</sup>回顾 879 例 sRCC 患者发现,肿瘤高分期与高龄因素作为 sRCC 患者 CSS 独立危险因素,而肾切除术则作为独立保护因素,即使对于 AJCC IV 期 sRCC 患者。Heng 等<sup>[16]</sup>对 189 例 sRCC 患者研究发现,采取减瘤性肾切除的 sRCC 患者的中位生存期为 10.2 个月,而未接受手术的患者仅 5.5 个月。Keskin 等<sup>[17]</sup>对 199 例 sRCC 患者的分析中发现,在缺少细胞因子治疗或靶向治疗的情况下,采取减瘤性肾切除术患者平均生存期可达 16.5 个月。在本次研究中,我们发现肾根治切除术(包括肾切除)可作为 msRCC 患者的独立保护因素,术后患者 OS 时间延长近 5 个月,尤其对于存在骨、肝、肺或多发远处器官转移的患者,术后患者的 CSS 时间分别延长 12.2、3、8、6.9 个月,其差异均有统计学意义,这证实了 msRCC 患者行减瘤手术的可行性。但对于

msRCC 的转移灶切除手术,Thomas 等<sup>[18]</sup>在对 80 例 msRCC 患者分析后得出,对于已行肾切除的 msRCC 患者进一步行转移灶切除术不能改善患者预后。

关于 msRCC 综合治疗,目前缺少研究支持化疗、IFN/IL-2 免疫疗法或靶向治疗使 msRCC 患者达到病情完全缓解 (complete response, CR)<sup>[19]</sup>。一项 II 期临床研究 (ECOG 8802) 对 38 例既往未治疗过的进展性或 msRCC 患者采取吉西他滨联合阿霉素治疗,患者的病情客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 16%, 患者的疾病无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS 时间中位数分别为 3.5 个月和 8.8 个月<sup>[20]</sup>。另一项 II 期临床研究对阿霉素和异环磷酰胺治疗的 23 例 msRCC 进行评估,发现患者病情均无客观缓解,仅其中 6 例患者在化疗结束时病情趋于稳定,患者的病情进展时间 (time to progression, TTP) 和 OS 时间分别为 2.2、3.9 个月<sup>[21]</sup>。Maiti 等<sup>[22]</sup>对 34 例转移性或手术无法切除的 sRCC 患者行卡培他滨、吉西他滨和贝伐单抗联合治疗,得出患者的 ORR 为 20%, 患者的疾病控制率为 73%, 患者的治疗失败时间、PFS 和 OS 时间分别为 4.2、5.5、12 个月。Kwak 等<sup>[23]</sup>对 IFN- $\alpha$  单药治疗与肾切除术后采取 IFN- $\alpha$ 、IL-2、5-氟尿嘧啶联合治疗的 sRCC 患者进行研究,发现这两组患者与那些未接受免疫治疗的患者相比,OS 无明显差异。对于靶向药物治疗, Golshayan 等<sup>[24]</sup>报道采用血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 相关的靶向药物治疗 sRCC 患者,包括舒尼替尼、索拉非尼、贝伐单抗,仅 19% 患者病情部分缓解,患者的 PFS 和 OS 时间分别为 5.3 和 11.8 个月,研究指出原 RCC 类型为透明细胞癌及肉瘤样成分较低的 msRCC 患者采取 VEGF 相关的靶向治疗可改善预后。在本研究中,化疗可作为患者预后的独立保护因素,化疗患者的 OS 时间延长 4.5 个月,而放疗对患者预后无明显改善。

近年来,抗程序死亡分子 (programmed death-1, PD1)/PD1 配体 (PD1 ligand, PD-L1) 药物在多种肿瘤治疗中开展,PD1 抑制剂的代表性药物有纳武单抗和派姆单抗,PD-L1 抑制剂的代表性药物有阿特珠单抗、度伐单抗<sup>[25]</sup>。同其他肿瘤一样,RCC 也可通过上调 PD-L1 的表达来逃避免疫监视,PD-L1 通过与活化的淋巴细胞表面的 PD1 结合,对肿瘤细胞的免疫机制产生抑制作用<sup>[26]</sup>。研究发现表达 PD-L1 的 RCC 通常存在较高的肿瘤细胞核级别及肿瘤坏死<sup>[27]</sup>,相比无肉瘤样分化的 RCC, sRCC 呈 PD-L1 高表达<sup>[11]</sup>。有研究对 sRCC 患者进行基因标志物检测,发现 PD-L1 在 sRCC 中高表

达 (63%), 在非肉瘤样 RCC 低表达 (39%), 但相比非肉瘤样 RCC, sRCC 患者的 VEGF 相关标志基因表达较低 (34% vs. 65%)<sup>[28]</sup>。一项 III 期临床研究 (CheckMate 214) 对 112 例中-高危 sRCC 患者回顾性研究发现<sup>[29]</sup>, sRCC 组的患者 PD-L1 阳性表达率高于非 sRCC 组 (47% ~ 53% vs. 26% ~ 29%), 采用纳武单抗联合伊匹单抗的免疫疗法, 患者的 ORR 可达 57%, CR 达 18%, 患者平均 OS 时间高达 31 个月, 而舒尼替尼单药治疗的患者 ORR、CR 和平均 OS 时间分别为 19%, 0 和 14 个月。

基于本次对 SEER 数据库中 msRCC 患者的生存分析研究,我们发现肝、肺转移作为 msRCC 患者 CSS 的独立危险因素,年龄 > 70 岁、区域淋巴结转移、肝转移、肺转移作为患者 OS 的独立危险因素,而肾切除术 (包括根治切除)、化疗作为 msRCC 患者 CSS 和 OS 的独立保护因素。亚组分析研究显示,对于存在骨、肝、肺或多发器官转移的 msRCC 患者,减瘤性肾切除术或肾根治性切除术可改善患者预后。综合目前国内外研究,肾切除术联合系统疗法可改善 msRCC 患者的生存预后,尤其可耐受手术的 msRCC 患者我们建议行减瘤性肾切除术,而由于 sRCC 的 PD-1/PD-L1 高表达特性,未来以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂可能将作为 msRCC 的一线治疗。

#### [参考文献]

- 1 Shuch B, Pantuck AJ, Pouliot F, et al. Quality of pathological reporting for renal cell cancer: implications for systemic therapy, prognostication and surveillance[J]. BJU Int, 2011, 108(3): 343-348.
- 2 Amin MB. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition [M]. New York: Springer, 2017: 739-749.
- 3 Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma[J]. BJU Int, 2015, 115(3): 405-411.
- 4 Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, et al. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Population-Based Study of 879 Patients[J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(3): e447-e453.
- 5 Farrow GM, Harrison EG, Utz DC. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. 3[J]. Cancer, 1968, 22: 556-563.
- 6 Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(10): 1490-504.
- 7 Lebacle C, Pooli A, Bessede T, et al. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art[J]. World J Urol, 2019, 37(1): 115-123.

- 8 Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(4): 435—441.
- 9 Smith SC, Trpkov K, Chen YB, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1457—1472.
- 10 Williamson SR, Eble JN, Amin MB, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(1): 80—94.
- 11 Mouallem NE, Smith SC, Paul AK. Sarcomatoid renal cell carcinoma: Biology and treatment advances[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(6): 265—271.
- 12 Bi M, Zhao S, Said J W, et al. Genomic characterization of sarcomatoid transformation in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8): 2170—2175.
- 13 Malouf GG, Ali SM, Wang K, et al. Genomic Characterization of Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Dedifferentiation Pinpoints Recurrent Genomic Alterations [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2): 348—357.
- 14 Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease[J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(5): 454—459.
- 15 Merrill MM, Wood CG, Tannir NM, et al. Clinically nonmetastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: Natural history and outcomes after surgical resection with curative intent[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(4): 166. e21—9.
- 16 Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [J]. *Eur Urol*, 2014, 66(4): 704—710.
- 17 Keskin SK, Msaouel P, Hess KR, et al. Outcomes of Patients with Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Dedifferentiation Treated with Nephrectomy and Systemic Therapies: Comparison between the Cytokine and Targeted Therapy Eras[J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 530—537.
- 18 Thomas AZ, Adibi M, Slack RS, et al. The role of metastasectomy in patients with renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: a matched controlled analysis[J]. *J Urol*, 2016, 196(3): 678—684.
- 19 Park I, Cho YM, Lee JL, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma with extensive sarcomatoid component[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(5): 817—827.
- 20 Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 761—767.
- 21 Escudier B, Droz JP, Rolland F, et al. Doxorubicin and ifosfamide in patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: a phase II study of the Genitourinary Group of the French Federation of Cancer Centers[J]. *J Urol*, 2002, 168(3): 959—961.
- 22 Maiti A, Nemati-Shafae M, Msaouel P, et al. Phase 2 Trial of Capecitabine, Gemcitabine, and Bevacizumab in Sarcomatoid Renal-Cell Carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 7673(17): 30238.
- 23 Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Sarcomatoid differentiation as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(4): 317—323.
- 24 Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 235—241.
- 25 Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors [J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255—1269.
- 26 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MP-DL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563—567.
- 27 Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1757—1761.
- 28 Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151 Study Group. 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*, 2019, 393(10189): 2404—2415.
- 29 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277—1290.

(收稿日期: 2019-08-04)