

高危非转移性肾癌术后辅助治疗中国专家共识(2020)

中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会肾癌学组

肾癌学组组长:李长岭

肾癌学组副组长:陈立军 张爱莉 李响 齐隽

[关键词] 肾细胞癌;术后;辅助治疗;专家共识

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.04.001

[中图分类号] R737.11 [文献标志码] A

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统最为常见的恶性肿瘤之一。据 WHO 统计,2018 年全球 RCC 新发病例 403 262 例,造成超过 175 000 例患者死亡^[1];中国 RCC 新发病例数和死亡病数分别为 70 407 例和 43 486 例,5 年期生存率仅约 60%~65%^[2]。手术切除肿瘤或患肾是器官局限性及局部进展性肾癌等非转移性肾癌(没有远处转移或区域外淋巴结转移)的主要治疗手段。由于传统放化疗对于 RCC 的疗效不佳,RCC 术后辅助治疗长期缺乏相对有效的治疗手段和药物。尽管多数局限肾癌术后 5 年生存率可达 80%~95%,但具有高危复发进展风险的非转移性肾癌术后 5 年内复发及转移的概率高达 30%~40%,且一旦复发、转移,绝大部分患者最终都将发生肿瘤相关死亡^[3]。

近 10 余年来,基于晚期转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)靶向治疗和免疫治疗取得的显著疗效和临床经验,全球范围内开展了多项针对高危非转移性肾癌术后辅助治疗的临床试验,其中辅助靶向治疗的多个研究已公开发表其数据,取得阳性结果者寥寥无几^[4]。尽管欧美指南自 2018 年起依据已有的循证医学证据,介绍了高危非转移性肾癌术后的辅助靶向治疗,但学界对此仍存在各种争议:比如,现有获得阳性结果的研究仅取得了无疾病生存(disease free survival, DFS)的获益,总生存(overall survival, OS)获益并没有被证实;而在取得肿瘤控制效果的同时,患者需要承担明显的药物相关毒副反应及经济负担;不同研究之间采用的复发危险度标准不一致,如何更有效地判断 RCC 术后复发进展风险,现有辅助靶向治疗的疗效并不能充分满足临床需求等。

因此,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会肾癌学组针对这些热点问题,分析已有的循证

医学证据和相关研究结果,就非转移性肾癌术后辅助治疗的目标人群、复发进展风险评估、现有辅助治疗方案和适合人群、随访评估及全程管理等,反复讨论、修订,形成本专家共识,以期为高危非转移性肾癌术后辅助治疗的临床实践提供指导和参考。临床决策流程见图 1。

1 目标人群

RCC 患者的生存预后与肿瘤分期、病理分级和组织类型等密切相关。对于 T₁₋₂N₀M₀ 期的器官局限性肾癌,由于肿瘤没有突破肾包膜,保留肾单位或根治性肾切除的外科手术可以获得良好的治疗效果,患者的 5 年总体生存率可达 80%~95%。一旦肿瘤突破肾包膜,侵犯肾周组织(包括肾窦内脂肪)或器官(T₃、T₄),或者发生腹膜后区域淋巴结的转移(N₊),发展为进展性肾癌(advanced renal cell carcinoma, aRCC),即使行外科手术切除,患者的总体生存率和生存时间均较局限性肾癌显著下降。

aRCC 尽管还没有出现远处转移、不属于晚期 mRCC,但由于肿瘤已经局部扩散和(或)累及区域淋巴结、属于局部-区域性肿瘤,因此在根治手术能切除的范围以外,多数已存在区域性肿瘤扩散,或者尚不能被影像学发现的远处转移(包括区域外淋巴结转移)。对于这部分临床非局限又非转移肾癌,外科手术的局部治疗是基础,但单纯手术切除显然是不够的,需要术后有效的辅助治疗,才能更好地控制疾病的进展、乃至改善患者的总体生存。

另外,即使术后病理是 pT₁₋₂N₀M₀ 期 RCC,并非所有的病例都属于真正的器官局限性疾病。其中少数因为肿瘤的恶性程度高(比如:核分级 III、IV 级,甚至包括部分 II 级;伴肉瘤样分化、淋巴血管侵犯、肿瘤坏死等),虽然肿瘤原发灶在局部并没有突破肾包膜,但可能已经发生肾外的不可见扩散甚至微小转移;即使行根治性肾切除手术,如术后缺乏有效的辅助治疗,这部分患者在一段时间后也将出现肿瘤的复发和进展。

执笔人:李响,四川大学华西医院

通信作者:李响, E-mail:xiangli.87@163.com

李长岭, E-mail:changllss@163.com

叶定伟, E-mail:dwyeli@163.com

因此,虽然恶性程度不高的局限性肾癌通过根治性手术可获得治愈性疗效;但对于 aRCC 和恶性程度高的局限性肾癌(实际为伴有不可见扩散的 aRCC),术后需要有效的辅助治疗。由于多数术后没有影像学可发现的残留或扩散病灶,应以辅助的系统化全身性治疗为主。对于肾门周围及腹膜后有残留或扩散的区域性病灶,辅助放疗等局部区域性治疗手段是否有效,目前还属于临床探索阶段。

遗憾的是在术后辅助全身性治疗方面,目前还缺乏满足临床需求的治疗药物。传统化疗及细胞因子治疗并不能降低肿瘤复发进展风险,也不能改善患者生存。即使是在 mRCC 中有效延长患者 OS 的靶向治疗,在临床 III 期研究中也只证实对部分高危非转移性肾癌的 DFS 有获益。以新型免疫治疗为基础的术后辅助治疗临床试验正在进行,其结果是否优于现有的辅助靶向治疗值得临床关注。同时,还需要更多高质量的临床研究,探讨哪些患者能从现有的靶向治疗中实际获益,并探索其他新的辅助治疗策略和手段。

推荐意见 1:①非转移性肾癌术后需要辅助治疗的目标人群包括:aRCC(非局限非转移,临床分期: $T_{3-4}N_0M_0$ 、any T and $N+M_0$)、有复发进展风险的局限性肾癌(临床分期 $\leq T_2N_0M_0$,但同时存在各复发危险因素:高分级Ⅲ和Ⅳ级、肿瘤体积大、伴肿瘤坏死、肉瘤样分化、淋巴血管侵犯等)。②术后如无影像学可见的区域性残留或扩散病灶(R0),则以系统化治疗为主要辅助治疗手段。对于残留或扩散的局部区域性病灶,应视为 mRCC 接受系统化治疗;辅助放疗等局部治疗手段目前缺少高等级循证医学依据支持,但仍然值得探索,建议以临床研究的形式开展。③目标人群在选择治疗过程中应充分评估其复发进展风险,并考虑患者可能的 DFS 获益、是否合并系统性疾病及其严重程度、患者治疗意愿以及经济承受能力。

2 复发进展风险评估

在决定是否对 RCC 术后患者进行辅助治疗前,准确的预后评估是做出正确临床决策的基础。尽管高危局限性肾癌和 aRCC 术后需要辅助治疗,但既往简单的肿瘤分期(TNM)及病理分级(Furhman/ISUP 核分级)系统,并不能完全满足不同复发风险患者的个体化治疗策略^[5-6]。自 2001 年首个评估 RCC 术后生存预后的 UISS 模型(UCLA integrated staging system, UISS)发表以来,国际上陆续发展了 SSIGN(Stage Size Grade and Necrosis)、Leibovich score、kattan nomogram 等多种预测 RCC 患者术后复发风险的评分系统或量表^[7-8]。

加州大学洛杉矶分校的 UISS 模型是在 TNM 分期和 Furhman 分级基础上,结合 ECOG 体能状况评分,分别将非转移性和转移性 RCC 分为低、

中、高危 3 组,以预测不同风险组患者术后 2 年和 5 年的生存率。其后 2002 年梅奥(Mayo clinic)提出的 SSIGN 系统,则在分期、分级基础上,加入了肿瘤大小和肿瘤坏死 2 个指标。这 2 个模型的建立都纳入了接受肾脏切除手术的 mRCC,但是 mRCC 如只进行原发病灶的切除手术,而缺乏有效的系统化全身性治疗,其预后毫无疑问是不良的,会在短期内出现疾病进展、进而威胁患者生命。

为更好地预测非转移性肾癌手术后发生进展、转移的风险,2003 年梅奥的 Leibovich 教授在 SSIGN 基础上进行了改良,建模时仅纳入了临床局部肾癌,提出的 Leibovich 评分系统(modified SSIGN)去除了 M(有无转移)这一指标,并调整了 T 分期、肿瘤大小、肿瘤坏死等各指标的分值权重,淋巴结转移和核分级 2 项重要指标的分值权重未变。根据 5 项指标的总分,将非转移性肾癌术后复发进展危险度分为低危(0~2)、中危(3~5)、高危(≥ 6)3 组。从这一评分系统看, T_3 、 T_4 、 $N+$ 的 aRCC 几乎都具有高复发转移风险,而局限性肾癌如核分级高、肿瘤体积大(T_{2b}),再合并肿瘤坏死等,则容易具有中、高危复发进展风险。

在各项针对高危非转移性肾癌术后辅助治疗的临床试验和研究中,采用的复发进展风险评估,多数都基于或参考了上述评分系统。但各临床研究所采用的复发进展风险标准并不统一,且即使是在同一个研究中纳入的患者其复发风险也存在显著的异质性,在结果分析中需要进一步的风险分层。一般认为 $N+$ 和 T_4 复发进展风险更高; T_3N_0 如核分级高($G \geq 2$)且体能状态不佳($ECOG \geq 1$),也属更高风险。而 T_2 期(甚至 T_{1b})高级别肿瘤与 T_3 期低级别肿瘤,其风险是否存在差异尚无定论,很可能需要结合其他临床病理特征来综合评价。且即使是可能有效的治疗,其疗效能否体现,还与患者的健康状态和基础疾病等因素密切相关。

综合来看,现有的复发风险预测模型并不完善,比如均没有涉及非透明细胞癌、肉瘤样分化、淋巴血管侵犯等与肿瘤恶性程度密切相关的重要病理学指标,也没有综合考虑治疗潜在的风险以及患者的健康因素,在外部验证中其预测准确性均有待提高。近年来,国内外均有学者在此基础上尝试利用基因组及长链非编码 RNA 谱等,来建立结合临床病理特征和分子分型的 RCC 预后预测模型^[9-10],但显然这样的预测系统还需要后续的优化完善和大量数据的检验,才有进入临床应用的可能。

推荐意见 2:①非转移性肾癌术后复发进展风险的评估,首先基于肿瘤的病理分期和分级,在此基础上,再结合肿瘤大小、肿瘤坏死等指标。aRCC 多数属于高危,其中的 $N+$ 、 T_4 、以及 T_3N_0 合并高级别等,风险更高。局限性肾癌如病理分级为高恶

度,以及肿瘤体积大、伴肿瘤坏死等,则容易具有中、高危风险。②现有的 RCC 术后复发风险预测模型并不完善,均没有涉及非透明细胞癌、肉瘤样分化、淋巴血管侵犯等重要病理学指标。改良的 SSIGN 评分系统(Leibovich)相对符合非转移性肾癌患者术后复发进展的风险评估。在今后的 RCC 术后辅助治疗临床研究中,还需在此基础上探索更好的个体化预后评估手段。

3 辅助系统化治疗策略和方案

由于肾细胞癌较高的免疫特性,最初用于辅助治疗探索的策略为传统免疫治疗,包括白介素-2 和(或)干扰素等细胞因子治疗、细胞因子联合 5-FU 化疗、自体瘤苗等。但多数临床试验未能取得控制肿瘤复发的效果,甚至部分因大剂量细胞因子治疗副作用出现总生存受损^[11-12]。尽管现在临床仍有 RCC 术后患者应用细胞因子的治疗,但缺乏循证医学证据的支持。

自 2005 年以来,一系列靶向阻断酪氨酸激酶受体、以抗肿瘤新生血管形成为主要机制的小分子药物,如索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼等,在 mRCC 的系统化治疗中取得巨大成功,较之前的细胞因子治疗显著改善了晚期 mRCC 患者的总体生存。因此,国际上自 2006 年起就陆续启动了 TKIs 靶向药物应用于 RCC 术后辅助治疗的临床 3 期试验(均以安慰剂做对照),包括 ASSURE 研究^[13](索拉非尼或舒尼替尼)、S-TRAC 研究^[14](舒尼替尼)、PROTECT 研究^[15](培唑帕尼)、ATLAS 研究^[16](阿昔替尼)等。其研究结果分别于 2016、2017 和 2018 年发表,其中仅 S-TRAC 研究获得了 DFS 获益的阳性结果,另外 3 项研究无论 OS 还是 DFS 均为阴性结果。

3.1 辅助靶向治疗的循证医学证据

2016 年发表于新英格兰杂志(NEJM)的 S-TRAC 研究,纳入 615 例局部高危肾透明细胞癌患者,随机 1:1 分组术后接受舒尼替尼或安慰剂治疗 1 年。高复发危险度的判断参考改良的 UISS,即局部区域性 RCC 如 AJCC3 期及以上、区域性淋巴结转移 N+,或两者兼有。舒尼替尼为标准 50 mg、4/2 方案(50 mg/d,用 4 周停 2 周)。主要终点为 DFS,次要终点包括研究者评估的 DFS、OS 和安全性。结果显示:舒尼替尼组中位 DFS 为 6.8 年,而安慰剂组仅为 5.6 年。两组风险比为 0.76 (95%CI:0.59~0.98, $P=0.03$)。总生存时间到数据截止时还不成熟,生存分析显示两组差异无统计学意义。舒尼替尼组不良事件发生率高于安慰剂组(34.3% vs. 2%),3 级(48.4%)或 4 级(12.1%)不良事件发生率较高,分别有 46.4%和 28.1%患者因不良反应而剂量中断或停药,但没有发生毒性反应相关的死亡。FDA 依据此项研究结

果,批准了舒尼替尼应用于 RCC 辅助治疗的适应证。

同年早些时候发表于柳叶刀杂志(Lancet)的 ASSURE 研究,招募了 1943 例 pT_{1b} 高级别(Fuhrman 3、4 级)及以上 RCC(按透明细胞癌和非透明细胞癌分层,其中 83%为透明肾细胞癌),随机 1:1:1 分组术后接受索拉非尼、舒尼替尼或安慰剂治疗 1 年。试验入组 1323 例患者(约 2/3)后,舒尼替尼和索拉非尼组分别有 45%和 44%因不良反应而发生剂量中断,后续允许采用减量及剂量滴定而完成新入组患者的用药。其结果为各组 DFS 无显著差异,舒尼替尼组中位 DFS 为 5.8 年,索拉非尼 6.1 年,安慰剂组为 6.6 年。中位总生存尚未达到,各组间没有明显的差异。常见的 3 级及以上不良反应为高血压、手足综合征、皮疹、疲乏等。

2017 年发表于临床肿瘤学杂志(JCO)的 PROTECT 研究,招募 1538 例高危非转移性肾透明细胞癌术后患者,随机 1:1 分组接受培唑帕尼或安慰剂治疗 1 年。复发风险的纳入标准为 pT₂G₃₋₄N₀ 以及 T₃、T₄、N+ 等。治疗组的前 198 例患者(近 1/4)培唑帕尼用量为标准 800 mg 剂量,之后的近 3/4 患者剂量减为 600 mg,以减少药物相关的毒性反应。结果显示 ITT 600 mg 培唑帕尼组 DFS 与安慰剂相比有改善,但差异没有显著性($HR=0.86$, 95%CI:0.70~1.06; $P=0.165$)。ITT 800 mg 组培唑帕尼组 DFS 与安慰剂组比较,差异有统计学意义($HR=0.69$, 95%CI:0.51~0.94; $P=0.02$),优于 ITT 600 mg 组。DFS 跟踪分析 ITT 800 mg 组复发或死亡的相对危险度降低了 33.7%,相比 600 mg 组肿瘤复发更少(DFS 31% vs. 14%)。肝功损害是常见的导致停药的不良事件。

2018 年发表于肿瘤学年鉴(Annals of Oncology)的 ALTAS 研究,纳入了共 724 例 RCC 术后患者,随机 1:1 分组接受阿昔替尼或安慰剂治疗至少 1 年,最长 3 年。入组标准为:≥pT₂ 和(或)N+,任何 Fuhrman 分级,ECOG PS 为 0/1。总体研究人群中亚洲人占 73%,更高复发风险(pT₃ 伴 G>3、pT₄、N+)比例为 56%。疗程 1 年、1~2 年、2~3 年以及满 3 年的患者比例大约分别为 30%、27%、20%、20%。结果显示:阿昔替尼组 DFS 与安慰剂组比较差异无统计学意义。在更高风险亚组中,阿昔替尼可降低 27%的疾病进展风险($HR=0.735$, 95%CI:0.525~1.028, $P=0.0704$)。总生存数据不成熟。阿昔替尼组最常见的不良反应为高血压和腹泻,因 AEs 导致剂量减少(56%)、剂量中断(51%)和永久停药(23%),常见导致停药的 AEs 为高血压、蛋白尿和手足综合征。

2018 年欧洲泌尿杂志(EU)发表了对 S-TRAC

研究总生存结果的更新和亚组分析^[17],入组患者 56%完成了为期 1 年的治疗,期间允许舒尼替尼的剂量由 50 mg 减低到 37.5 mg,因毒副作用中断治疗比例舒尼替尼组为 28%,安慰剂组为 5.9%。中位随访时间 6.6 年,在增加了 10 个月的随访后,两组 OS 的数据还没有达到,但差异仍然无显著性。两组分别有 31%和 40%发生远处转移。探索性分析显示:在 ECOG 0、正常体重、高级别(Furhman 3/4 级)、中性粒/淋巴细胞比 <3 、更高风险(T_4 、 $N+$ 、 T_3N_0 者 $G \geq 2$ 且 $ECOG > 1$)等亚组,舒尼替尼 DFS 获益更为显著;更高风险组的中位 DFS 较安慰剂组延长 2.2 年。另外,研究者在讨论中指出:该研究的主要终点指标如设为 OS,则研究设计需要纳入 1650 例患者并进行长达 18.5 年的随访。因此,DFS 能否获益可能是现阶段 RCC 术后辅助治疗研究相对实际的结局指标,这在其他肿瘤的辅助治疗中也常常采用,且在部分瘤种中 DFS 获益已被证实可以转化为 OS 的获益。

3.2 争议和证据再分析

上述 4 项临床 III 期试验,是迄今有关 RCC 术后辅助靶向治疗 I 类证据的临床研究,其研究设计非常类似,术后辅助用药至少 1 年,但仅有 S-TRAC 研究取得了减低肿瘤复发的阳性结果。这是否与各研究在患者选择、药物暴露等方面的不同所导致的?因为除 S-TRAC 研究外,其余 3 项研究均纳入了部分中低危局限性肾癌患者、以及对 TKIs 治疗相对反应不佳的非透明肾细胞癌,其阴性结果是否与此相关?2017 年 ASSURE 的研究者在 JAMA Oncology 上发表了对该研究的进一步分析^[18],比较了 ASSURE 研究中符合 S-TRAC 高危标准(透明肾细胞癌, T_3 及以上分期、 $N+$)的患者(共 1069 例)的试验数据,结果仍然显示索拉菲尼组和舒尼替尼组 DFS 和 OS 与安慰剂组比较差异无统计学意义。3 组的 5 年 DFS 分别为 49.9%、47.7%和 50.0%,5 年 OS 分别为 80.2%、75.2%和 76.5%。

2018 年发表在欧洲泌尿杂志(EU)的一项系统回顾,将 S-TRAC、ASSURE 和 PROTECT 三项研究的结果进行了荟萃分析^[19],结果显示无论总体还是高复发危险组的 DFS 和 OS 均没有差异,TKIs 药物辅助治疗有更高的 3 级和 4 级不良反应发生率。但有意思的是,进一步的探索性分析发现:TKIs 药物全剂量(full dose)亚组的 DFS 相比安慰剂是获益的($HR = 0.83$, $95\% CI: 0.73 \sim 0.95$, $P = 0.005$),提示充分而足量的药物暴露可能才是减少高危患者复发风险的关键因素^[4,12]。这 3 项研究 TKIs 靶向药物的辅助治疗时间均为 1 年,期间均有相当比例的患者因毒性反应而减少剂量、中断剂量甚至停药。其原因有可能是:接受辅

助治疗的非转移性患者,由于手术后无影像学可测量的病灶,其随访过程中难于直观评价治疗效果,患者出现严重毒副作用后维持全剂量、长时间治疗的意愿常不如晚期 mRCC 患者。

TKIs 靶向治疗的主要作用机制为抗肿瘤新生血管形成,对于明确的肿瘤病灶能起到缩小肿瘤、促使肿瘤缺血坏死、抑制肿瘤增长等效果,这在 mRCC 特别是透明细胞肾癌的系统化治疗中已得到充分证实。而非转移性肾癌接受手术治疗后,体内没有影像学可评价的明确扩散或转移病灶,但高危患者其实已有手术范围以外的肿瘤扩散及转移,只是大多数为不可见的微小病灶、甚至只是少量的肿瘤细胞。在相当长时间内,这些微小病灶的细胞增殖和疾病进展,很可能并不需要依赖肿瘤新生血管形成,并且可能存在显著的患者个体和肿瘤克隆之间的差异。

因此,RCC 术后辅助 TKIs 药物靶向治疗,何时开始及维持多长时间等问题,均尚缺乏充分的基础研究和循证医学证据;基于现有的临床 III 期试验,应维持至少 1 年的辅助治疗时间,并需要足量和充分的药物暴露,才可能在高复发危险度的非转移性肾透明细胞癌中,减少肿瘤的复发和转移。

3.3 辅助免疫治疗可能的前景

如能有其他更有效地直接攻击、杀伤微小病灶内 RCC 细胞的治疗策略和药物,其辅助治疗的整体疗效,有可能会优于现有的 TKIs 靶向药物。近年来,有关肿瘤免疫逃逸分子机制的研究揭示,肿瘤细胞通过其表面配体与免疫细胞尤其是抗原递呈细胞、效应 T 细胞表面的免疫检查点分子结合,抑制免疫细胞介导的抗肿瘤免疫。目前研究较为深入的肿瘤相关免疫检查点分子,包括:PD-1(programmed cell death-1)和 PDL-1(PD ligand-1)这一对配/受体,以及 CTLA-4 等。针对这些关键免疫检查点所开发的单克隆免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),能够恢复免疫效应细胞识别、杀伤肿瘤细胞的活性。

随后的临床试验证实,以 ICI 为基础的新型免疫治疗,在跨瘤种的晚期肿瘤系统化全身性治疗中取得巨大成功,在多种晚期肿瘤的二线甚至一线治疗中优于传统的化疗/靶向治疗。并且一旦 ICI 治疗有效,机体针对肿瘤的特异性抗肿瘤免疫反应潜能被激活后,其治疗效应可以长时间维持。还有学者提出假说,术前应用 ICI 新辅助治疗,如能获得有效的抗肿瘤免疫反应,原发病灶切除术后机体内被激活的抗肿瘤免疫仍将持续清除微小病灶的肿瘤细胞,增强术后辅助治疗的效果^[12]。

自 2015 年以来,基于 ICI 的免疫治疗及免疫联合靶向治疗在 mRCC 治疗领域也取得了突破,在客观缓解率、缩小肿瘤、改善生存等诸多方面都

较以抗 VEGF-R 为基础的靶向治疗显示出一定的优势。因此,国际上已开展的多项免疫治疗药物(单药或联合)应用于高复发风险 RCC 术后辅助治疗研究^[12,20],包括 PD-1 抑制剂纳武单抗(Nivolumab, PROSPER 研究)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab, Keynote564 研究)、PDL-1 抑制剂阿特珠单抗(Atezolizumab, IMmotion010 研究)以及纳武单抗联合 CTLA4 抑制剂依匹木单抗(Nivolumab+ipilimumab, CheckMate914 研究)等。这些临床试验仍在进行之中,其结果值得期待和关注。

推荐意见 3: ①非转移性肾癌术后辅助 TKIs 药物靶向治疗,并不能使所有患者在 DFS 和 OS 方面显著获益。现阶段仅对于高复发风险的肾透明细胞癌患者,在充分了解辅助治疗相关风险和可能获益的情况下,可以选择术后辅助 TKIs 靶向治疗。②辅助靶向治疗应尽量维持足量(全剂量)、充分(减少剂量中断)和长时间(至少 1 年)的用药,以获得减少及延缓肿瘤复发和转移的治疗效果。目前 FDA 批准适应证的药物为舒尼替尼。③现有循证医学证据不支持 RCC 术后细胞因子辅助治疗。高危非转移性肾癌术后辅助 ICI 免疫治疗以及免疫联合靶向的临床试验正在开展,结果值得期待。④RCC 术后辅助治疗无论选择何种药物,仍需要更广泛、合理的临床评价,比如将其纳入中心性、区域性、乃至全国性 RCC 辅助治疗注册登记数据库,以开展大样本的真实世界研究。⑤鼓励参加相关的高质量临床研究。尤其是目前不推荐辅助 TKIs 治疗的非透明细胞癌。

4 随访评估和全程管理

非转移性肾癌(局部性肾癌)患者在根治性手术治疗后,总体的 5 年内复发/转移率高达 20%~30%,其中 aRCC 的比例更高。同时,手术治疗后患者肾功能不全等远期并发症也值得关注。因此术后需要长期的随访和复查,随访内容包括体格检查、实验室检查和影像学检查;随访频率建议 3 年内每 3~6 个月 1 次,3~5 年每 6~12 个月 1 次,5 年以上至少每年 1 次。实验室检查包括:血常规、肝肾功能、尿常规等。影像学检查对于复发和转移病灶的判断,主要依赖于全腹增强 CT 及胸部 CT,应至少每年 1 次,腹部 B 超检查可每 3~6 月 1 次。5 年以上应每 6 个月~1 年进行跟踪随访。

对于高危及接受辅助治疗的患者,CT 检查可以增加至每 3~6 个月 1 次,如患者不愿意接受频繁的 CT 射线暴露,B 超检查或 MRI 可作为补充。对于有可疑复发、转移病灶者,可结合其他影像学检查如 PET-CT 加以判断。由于现有的 RCC 术后辅助靶向治疗方案需要足量、长程用药,因此除规律随访进行基于影像学的治疗有效性评估外,还需要更密切地定期(每 4 周)进行药物安全性评估,并

针对药物不良反应进行全程管理,以避免或减少因 3/4 级不良反应所致的药物减量和治疗中断,才能使临床试验中得到的 DFS 获益,在患者个体中转化为延缓肿瘤复发、控制疾病进展的实际疗效。

国内学者对辅助靶向治疗疗效和安全性进行的 Meta 分析表明^[21]:与安慰剂相比较,RCC 术后辅助靶向治疗显著增加了患者不良反应的发生率($OR=6.03, 95\%CI:5.30\sim6.86, P<0.001$),也增加了因 ≥ 3 级不良反应而减量或停药的比率($OR=7.65, 95\%CI:6.31\sim9.26, P<0.001$)。因此,建议在开始辅助治疗前,仔细掌握用药说明与不良反应,加强患者教育使其了解各类、各级不良反应的表现。在整个治疗期间,参考相关 RCC 靶向治疗不良反应管理规范 and 专家共识,积极应对和处理^[22]。

TKIs 类药物需减量的常见不良反应除高血压、腹泻外,舒尼替尼为血液学毒性,索拉非尼为手足综合征,培唑帕尼肝功损害较多见,阿昔替尼以蛋白尿多见。根据不良反应特点,结合患者体能状况、基础疾病及重要器官功能,选择合适的靶向药物;定期(每 4 周)或出现不良反应及时检测相关血液和生化指标。及时处理 1~2 级不良反应,可保证患者的持续用药和生活质量;出现 3/4 级不良反应或重要器官受损,应及时减量或中断、终止治疗。TKIs 辅助治疗如不能维持足量长程用药,其潜在的治疗获益并不确定,避免因药物严重毒副作用、保障患者的安全性可能更为重要。

推荐意见 4: ①高危非转移性肾癌术后辅助治疗,不仅需要规律随访、定期复查,还需要进行针对药物不良反应的全程管理。在定期(每 3~6 个月)评估治疗有效性的同时,应更密切、及时地(每 4 周或出现毒副作用时)监测治疗的安全性。②治疗有效性的评价主要采用全腹部增强 CT 和胸部 CT 检查(每 3~6 个月),如患者不愿意接受频繁的 CT 射线暴露,腹部 B 超检查可作为补充。安全性评价包括:血常规、尿常规、血生化,以及各 TKIs 相应毒副作用的评估如甲状腺功能、心脏功能等。③通过术后辅助治疗的全程管理,及时处理 1/2 级不良反应,使患者在持续用药的同时又能保证生活质量。出现 3/4 级不良反应或重要器官受损,应及时减量或终止治疗,并积极对症救治。

5 总结和展望

非转移性肾癌的基础治疗为根治性外科手术,但其中的 aRCC 和有复发进展风险的局限性肾癌仅行手术治疗是不够的,即使手术完全切除了可见肿瘤,获得影像学复查无病灶(R0)的结果,术后仍然需要有效的辅助治疗,才有可能降低和延缓肿瘤的复发、转移,延长患者的生存。术后 R0 的高危非转移性肾癌,因无可见残留病灶,辅助局部治疗

如放疗等的靶区及疗效均无法确定,因此系统化治疗是辅助治疗的主要策略。

靶向 VEGFR 及相关受体的 TKIs 药物及抗体药物,能显著延长 mRCC 患者总生存。对于高危非转移性肾透明细胞癌的术后辅助靶向治疗,多个 I 类证据的临床 III 期试验尽管均未获得总生存的获益,DFS 获益的结果也有差异,但亚组分析也都提示:TKIs 靶向药物的辅助治疗,对于更高复发风险的患者如 aRCC 及高危局限性肾癌,通过足量和充分的药物暴露,可以降低或延缓肿瘤的复发转移,取得无病生存的获益。因此,在实际临床应用中,长程用药的同时需要进行规范的药物相关毒副反应的全程管理。

以靶向治疗为基础的 RCC 术后辅助治疗,从

希望改善患者生存的临床需求看,其疗效还有相当的差距。从机制来看,作用于免疫检测点而激活机体抗肿瘤免疫的新型免疫治疗及免疫联合靶向治疗,正如在 mRCC 中已证实优于靶向治疗,有可能成为 RCC 术后辅助治疗新的策略和手段。现阶段而言,哪些患者更可能从辅助靶向治疗中获益?合理的靶向治疗策略、时机和疗程等?都需要更多深入的研究加以探讨。除基于临床病理特征的复发风险分层外,结合反映 RCC 恶性进展特征的分子分型研究,以及将患者纳入区域性或全国性的注册登记数据库来开展真实世界的大样本研究等,将可能从基础和临床两个方面,共同推动 RCC 术后辅助治疗的发展,以满足有效改善高危及 aRCC 患者生存的迫切需求。

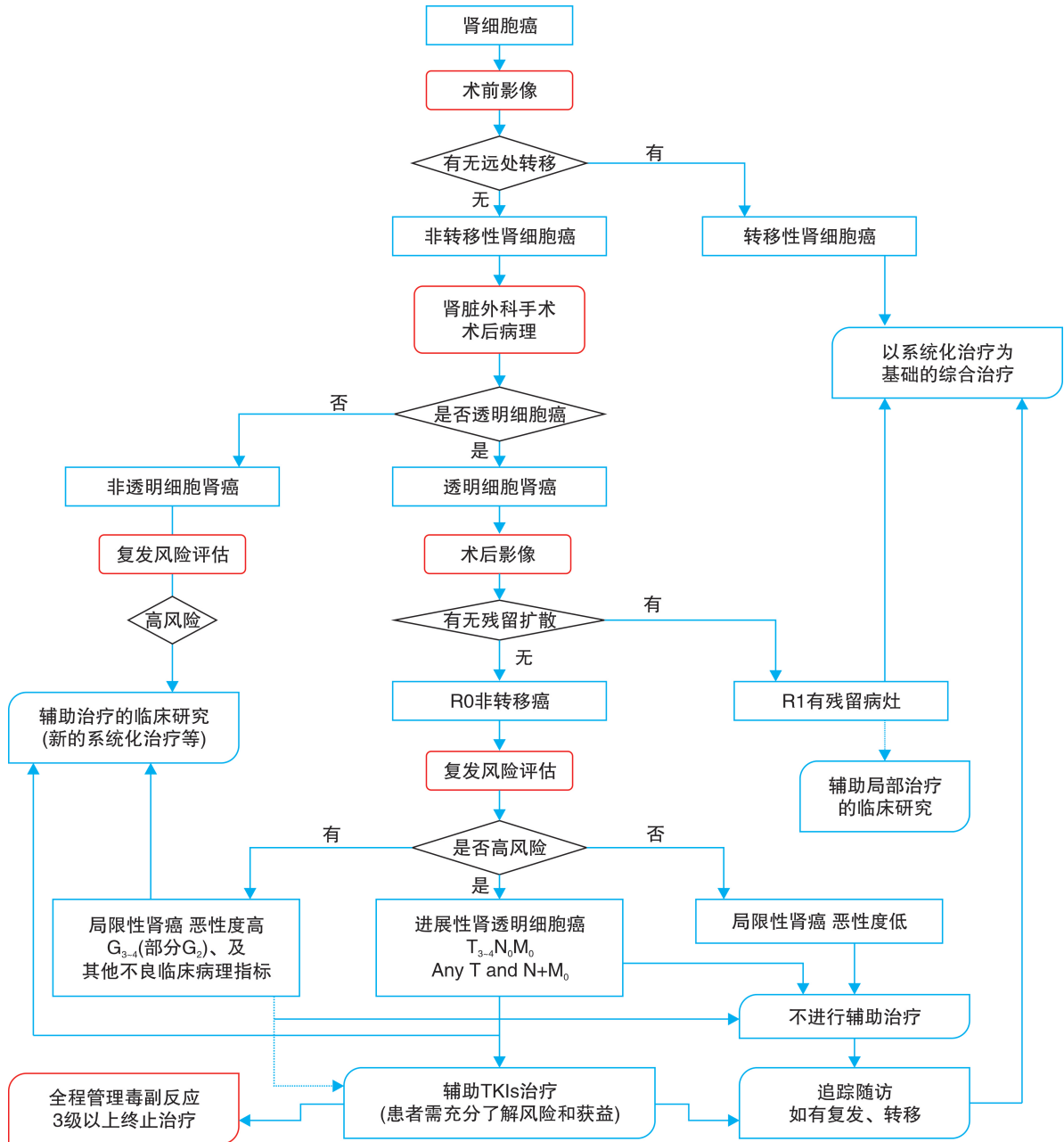


图 1 肾癌术后辅助治疗决策流程图 (CACAU-GU 2020 版)

共识专家组成员:

- 李长岭(中国医学科学院肿瘤医院)
 齐隽(上海交通大学医学院附属新华医院)
 陈立军(中国人民解放军第五医学中心)
 岑松(海南省人民医院)
 陈方敏(天津市第三中心医院)
 陈惠庆(山西省肿瘤医院)
 陈敏丰(中南大学湘雅医院)
 陈炜(中山大学附属第一医院)
 陈雁(中国医学科学院肿瘤医院)
 丁德刚(河南省人民医院)
 顾正勤(上海交通大学医学院附属新华医院)
 郭剑明(复旦大学附属中山医院)
 韩苏军(中国医学科学院肿瘤医院)
 何卫阳(重庆医科大学附属第一医院)
 侯四川(青岛市市立医院)
 黄涛(安徽省立医院)
 贾本忠(贵州医科大学附属医院)
 孔广起(首都医科大学附属潞河医院)
 雷永虹(云南省肿瘤医院)
 李传洪(西藏自治区人民医院)
 李有元(湖北省肿瘤医院)
 李长福(哈尔滨医科大学附属医院)
 刘奔(锦州医科大学附属第一医院)
 刘昌明(福建医科大学附属闽东医院)
 刘孝东(昆明医科大学第一附属医院)
 麦海星(中国人民解放军第五医学中心)
 满晓军(中国医科大学附属第一医院)
 齐飞波(新疆维吾尔自治区人民医院)
 祁洪刚(宁波市泌尿外科医院)
 乔明洲(河南省安阳市人民医院)
 盛锡楠(北京大学肿瘤医院)
 师长进(河北医科大学第四医院)
 施国海(复旦大学附属肿瘤医院)
 叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院)
 张爱莉(河北医科大学第四医院·省肿瘤医院)
 寿建忠(中国医学科学院肿瘤医院)
 瓦斯里江·瓦哈甫(首都医科大学附属北京朝阳医院)
 王东彬(河北医科大学第二医院)
 王栋(中国医学科学院肿瘤医院)
 王健(青海大学附属医院)
 王军起(徐州医科大学附属医院)
 魏希峰(宁夏回族自治区人民医院)
 易发现(内蒙古医科大学附属医院)
 于德新(安徽医科大学第二附属医院)
 袁建林(第四军医大学西京医院)
 张超(天津医科大学肿瘤医院)
 张崔建(北京大学第一医院)
 张进(上海仁济医院)
 张树栋(北京大学第三医院)
 张炜(江苏省人民医院)
 张雁钢(山西大医院)
 张志凌(中山大学肿瘤防治中心)
 章小平(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
 赵锐(吉林大学中日联谊医院)
 赵志红(河北医科大学第四医院)
 郑清水(福建医科大学附属第一医院)
 郑闪(中国医学科学院肿瘤医院)
 种铁(西安交大医学院附属第二附属医院)
 朱煜(复旦大学附属肿瘤医院)
 曾浩(四川大学华西医院)

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-e567.
- [3] Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system[J]. J Urol, 2005, 174(2):466-472.
- [4] Gul A, Rini BI. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2019, 125(17):2935-2944.
- [5] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.
- [6] Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán 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.
- [7] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(16):3316-3322.
- [8] Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2005, 173(1):48-51.
- [9] Wu J, Jin S, Gu W, et al. Construction and validation of a 9-gene signature for predicting prognosis in stage

- III clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019,9:152.
- [10] Qu L, Wang ZL, Chen Q, et al. Prognostic Value of a Long Non-coding RNA Signature in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2018,74(6):756-763.
- [11] Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma; an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(7):1214-1222.
- [12] Nandagopal L, Naik G, Sonpavde G. Overview of Current and Future Adjuvant Therapy for High-Risk Localized Renal Cell Carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018,19(1):2.
- [13] Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016,387(10032):2008-2016.
- [14] Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(23):2246-2254.
- [15] Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(35):3916-3923.
- [16] Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial[J]. *Ann Oncol*, 2018,29(12):2371-2378.
- [17] Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy; Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results[J]. *Eur Urol*, 2018,73(1):62-68.
- [18] Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(9):1249-1252.
- [19] Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis[J]. *Eur Urol*, 2018,74(5):611-620.
- [20] Ridyard DG, Buller DM, Ristau BT. The Current State of Adjuvant Therapy Following Surgery for High-risk Renal Cell Carcinoma [J]. *Eur Urol Focus*, 2019,5(6):935-938.
- [21] 郑昱, 魏迪, 侯广东, 等. 无远处转移性肾癌患者术后辅助靶向治疗疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019,40(3):171-177.
- [22] 中华医学会泌尿外科学分会肾癌指南编写组. 2015 中国肾癌靶向治疗药物不良反应管理专家共识[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016,37(1):2-6.

(收稿日期:2021-01-06)