

2022版欧洲泌尿外科学会肾细胞癌诊疗指南更新要点解读

周硕明 甘卫东



专家简介:甘卫东,南京鼓楼医院泌尿外科副主任,主任医师、教授、博士生导师。南京医学会泌尿外科分会副主任委员,江苏省医学会泌尿外科学分会尿控及女性泌尿外科学组副组长,江苏省研究型医院学会前列腺健康管理专业委员会副主任委员。《中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)》《中华男科学杂志》《现代泌尿外科杂志》等杂志编委。主要研究方向为遗传改变性肾细胞癌、基因融合性前列腺癌的基础与临床。主持及参与国家自然科学基金3项。共发表重要期刊论文一百余篇;第一发明人国家发明专利授权3项,实用新型9项。

【关键词】 肾细胞癌; 指南; 肾肿瘤; 免疫检查点; 靶向治疗

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)的发病率约占所有癌症的3%,西方国家的肾癌发病率高于发展中国家^[1]。尽管如此,在过去的30年里,我国肾癌的发病率和死亡率总体呈上升趋势,其造成的疾病负担仍然是一个严重的公共卫生问题^[2]。2022版欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU) RCC诊疗指南在2021年基础上进行了多方面的更新,尤其是对转移性肾细胞癌的综合治疗进行了补充。本文旨在对2022版EAU指南更新内容要点进行解读,为国内的泌尿外科同仁提供参考。

一、临床诊断

由于早期肾细胞癌缺乏明显的症状和体征,导致大部分肾癌患者是被偶然诊断出来的^[3]。目前临床上对肾细胞癌的诊断主要依赖于影像学检查及组织活检。

1. 影像学检查

计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是用于诊断实性或囊性肾肿块的常用影像学方法。但是他们不能很有效的将良性肾肿块与恶性肾肿瘤区别开来。对于实性肾肿块,恶性病变在影像学上最重要的表现是存在造影剂增强或限制(证据等级3)。正电子发射计算机断层显像(position emission tomography, PET)越来越多的用于肾乳头状细胞癌(papillary RCC, pRCC)的诊断和筛查,但是目前并不推荐PET作为透明肾细胞癌的标准检查方式^[4-5](证据等级3)。

Bosniak分类法基于CT或MRI的检查结果将肾囊肿分成五类^[6],这种分类方法可以预测肾囊肿恶变的风险并为治疗提供指导,尤其是可以减少Bosniak III型肾囊肿过度治疗的风险。对于

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.02.001

基金项目: 2022 江苏省卫生健康委员会医学科研重点项目(ZD2022013)

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科

通信作者: 甘卫东, Email: gwd@nju.edu.cn

Bosniak III型肾囊肿的患者来说,密切的随访监测是初级手术的合理替代方案。

2. 肾活检

经皮肿瘤穿刺活检越来越多的应用于肾占位性病变的良恶性鉴别,治疗前定性诊断以及后续监测。对于实性肾占位性病变来说,2022版指南更推荐使用针芯穿刺活检术,而不是细针抽吸活检,因为针芯活检减少了活检时肿瘤传播的风险(证据等级2b)。一项meta分析研究结果表明,针芯活检用于实性肾占位时其诊断出肾癌的敏感度为86%~100%,特异度达到98%~100%^[7](证据等级2b)。对于Bosniak IV型以下的囊性肾占位性病变,除非影像学检查可见明显实性成分,指南并不推荐对其进行活检,因为其诊断率较低(证据等级2b)。

3. 临床分级、分期及病理学分类

2016年世界卫生组织(WHO)肾癌分类中描述的常见RCC亚型:透明肾细胞癌(clear cell renal carcinoma, ccRCC),约占肾细胞癌的70%~80%;乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, pRCC),约占肾细胞癌的10%~15%;嫌色细胞肾细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma),约占肾细胞癌的4%~5%。其余罕见的、散发的、家族性的肾癌以及部分未分类的RCC,其详细信息可见表1。这

些不同RCC亚型之间的肿瘤分级标准以及癌症特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)存在差异,尤其是不同亚型间的预后不同。现在国际上的肾癌分级标准已由世卫组织/国际泌尿外科病理学学会分级系统(WHO/ISUP)取代之前的Fuhrman核分级^[8],同时,2022版EAU指南建议将2017版TNM肾癌分类方法用于临床决策和科学研究^[9]。

二、局限性RCC的治疗

1. 手术治疗

对于局限性RCC来说,手术仍是唯一的治愈方式。依据肿瘤特性、术后肾功能以及生活质量(quality of life, QOL)等因素综合考虑,T₁期的RCC最好采用肾部分切除术(partial nephrectomy, PN)而不是根治性肾切除术(radical nephrectomy, RN)(证据等级1b)。指南指出,无论是对于T_{1a}期的RCC还是T_{1b}期的RCC患者来说,PN与RN之间没有显著的CSS差异,而PN较RN减少了术后发生代谢疾病或心血管疾病的风险,同时也降低了术后的全因死亡率^[10-14]。指南提出经腹腔入路和经腹膜后入路的腹腔镜下PN术,在术后并发症、二次手术率、手术切缘阳性率和肾功能方面差异无统计学意义(证据等级2a)。同时加强对PN手术切缘阳性患者的随访,尤其是pT_{3a}分期以上的患者(弱推荐)。

表1 其他少见肾细胞癌的特点及治疗建议(弱推荐)

病理类型	临床特点	恶性潜能	治疗方式
肾细胞癌的肉瘤样分化亚型	RCC高级别转化的标志,具有高侵袭性	高度	外科手术;ICI和TKI联合治疗;舒尼替尼、吉西他滨加多柔比星联合治疗
低度恶性潜能多房囊性肾肿瘤		良性	神经保留手术
贝利尼集合管癌	罕见,通常在疾病晚期确诊(诊断时44%的患者有淋巴结转移,33%患者有远处转移)	高度,高侵袭性,中位生存期为30个月	外科手术;免疫治疗应答性差
肾髓质癌	非常罕见,主要见于年轻黑人男性	高度,高侵袭性,中位生存期为5个月	外科手术;化疗;对放疗敏感
Xp 11.2异位型肾癌	罕见,主要见于小于40岁的年轻患者,在女性中更常见	高度	外科手术;VEGF靶向治疗
t(6;11)异位型肾癌		低度/中度	外科手术;神经保留手术;VEGF靶向治疗
黏液小管状和梭形细胞癌	肿瘤的发生和亨利氏祥有关	中度	外科手术;神经保留手术
透明细胞乳头状肾细胞癌		低度	外科手术;神经保留手术
遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌相关性肾细胞癌	罕见,是一类伴有延胡索酸水合酶基因胚系突变的肾细胞癌	高度	外科手术;建议对患者亲属进行影像学筛查
管状囊性肾癌	主要见于男性	低度	外科手术;神经保留手术
琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌	罕见	未确定	外科手术;神经保留手术
未分类的肾细胞癌	不具备现有肾细胞癌亚型特征	未确定	未确定

注:ICI为免疫检查点抑制剂;TKI为酪氨酸激酶抑制剂;VEGF为血管内皮生长因子

2022 版指南建议,对于局限性肾癌,勿行淋巴结扩大清扫术,但是可以切除临床肿大的淋巴结进行分期、预后和随访提示(弱推荐)。有趣的是,一项研究指出在治疗 T_{1a} 期 RCC 时,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、PN 以及 RN 三种治疗方式在 7 年内都有相似的 CSS^[12]。无论现有的研究数据如何,对于患者的治疗决策应该个体化,权衡 PN 与 RN 的风险和收益。

2. 非手术治疗

(1) 随访监测

对于早期发现的较小的肾占位,可以通过超声、CT 或 MRI 进行随访,起初 3~6 个月复查一次,然后每半年复查一次(连续三年),此后每年复查一次(证据等级 3)。指南建议在随访前进行肾穿刺活检明确肿块性质(证据等级 3)。

(2) 栓塞术

2022 版指南指出,对于不适合手术且有大量血尿或肋腹痛的患者,栓塞术是一种有益的姑息性干预,而对于适合且有条件进行 RN 的肾癌来说,进行肿瘤栓塞术获益不大。

(3) 消融疗法

热消融的适应证包括:早期较小体积的肾占位;合并其他基础疾病不适合进行手术;具有遗传易感性;可能在术后出现多发性复发肿瘤;孤立肾或双侧肾肿瘤;PN 术后可能肾功能完全丧失的高风险患者。

消融术相对禁忌证:较大的瘤体(最大径>3~4 cm);肿瘤位于肾门或输尿管近端。

(4) 辅助治疗

目前没有 3 期临床随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)证明联合使用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)可以改善肾切除术后的总生存期(overall survival, OS)。尽管 S-TARC 研究显示,与安慰剂相比,舒尼替尼可以延长患者的无病生存期(disease free survival, DFS),但却增加了 3/4 级药物毒性事件的发生率^[15](证据等级 1a),所以 2022 版 EAU 肾癌诊疗指南并不推荐舒尼替尼作为肾癌患者的常规辅助用药。

近年来的研究表明,恢复和增强免疫活性的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在 mRCC 中具有实质性的功效^[16]。这些药物的临床成功激发了几项基于 ICIs 的前瞻性队列研究,预计未来几年将取得相应的研究结

果。Keynote-564 是第一项 ICI 作为肾癌辅助用药的临床试验,该研究初步报道帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗一年后,治疗组与对照组相比,获得了更好的 DFS($HR=0.68, 95\%CI=0.53\sim 0.87; P=0.01$)^[17]。由于缺乏最终的 OS 数据,目前 EAU 专家小组建议对高危透明肾细胞癌患者给予 ICI 辅助治疗(弱推荐)。

三、转移性 RCC 的治疗

由于近年来针对转移性 RCC(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的大样本 RCT 的结果陆续报道,2022 版指南对 mRCC 的系统治疗建议进行了更新。

1. mRCC 的手术治疗

对于只有单一或少数转移灶(寡转移)的 mRCC 患者来说,只有当所有的肿瘤组织(包括原发灶和转移灶)都被切除时,患者才有可能治愈。当出现无法切除的寡转移,指南建议在开始全身治疗前,可以与患者讨论观察一段时间,直至确认疾病进展再行全身治疗(弱推荐)。

对于已丧失治愈性手术切除时机的 mRCC 患者来说,可以采取减瘤性肾切除(cytoreductive nephrectomy, CN)这种姑息性手术,指南建议 CN 须联合系统治疗。同时,建议 mRCC 患者行系统治疗或减瘤性肾切除术前,进行颅脑 CT/MRI 检查,以排除需要进行系统治疗的快速进展性转移性病灶(弱推荐)。

对于 M₁ 期 mRCC 患者,EAU 专家建议立刻进行舒尼替尼或 TKI+ 免疫疗法组合的全身治疗(证据等级 1b)。基于 CARMENA^[18] 和 SURTIME^[18] 的研究证据(证据等级 2b),指南建议对接受血管内皮生长因子受体(VEGFR)-TKI 治疗没有发生肿瘤进展的患者在 3 个月或 3 个月后进行 CN 手术(弱推荐)。

而对于一般情况良好、低转移负荷的 mRCC 患者而言,指南认为不需要立即进行 VEGFR-TKI 治疗,可以先进行 CN 手术,待术后复查随访观察到病情进展再开始 VEGFR 靶向治疗(证据等级 2b)。

指南提出,由于现在迎来了肾细胞癌免疫治疗时代,中低危肾癌患者的一线治疗模式发生了变化^[16],需要重新研究 CN 的作用以及其在 mRCC 综合治疗里的先后顺序。现阶段,指南建议在获得高水平证据之前仍按照之前的指南治疗患者。

2. mRCC 的局部治疗

一项仅纳入回顾性非随机对照实验的系统综述(system review, SR)评估了各种转移灶局部治疗方法的收益^[19]。该SR研究的干预措施包括转移灶切除术,各种立体定位放射治疗以及无局部干预的空白对照,纳入的结局变量包括生存率、局部症状的缓解率和不良事件发生率。结果发现除了脑部以及骨骼的转移灶适合立体定向放疗外,转移灶切除术仍然是大多数转移部位默认首选的局部治疗方式,同时切缘阴性的转移灶切除术可以延长mRCC患者的生存期以及系统治疗开始的时间^[20](证据等级3)。

3. mRCC 的全身治疗

(1) 靶向治疗

随着2006年靶向药物纳入肾细胞癌的治疗,mRCC患者实现了病情的稳定、缓解以及生存期的延长。目前用于mRCC的靶向药物主要是TKI、雷帕霉素(TOR抑制剂)以及VEGF抗体(贝伐珠单抗)。但是由于ICI治疗在mRCC中取得的进展,关于TKI一线及二线用药的建议发生了重大变化^[16]。2022版指南建议对合并肉瘤样分化的晚期转移性肾透明细胞癌患者给予ICI联合靶向药物治疗(弱推荐)。目前认为中心粒细胞增多及血小板增多症是导致mRCC靶向药物治疗效果不佳的危险因素^[21]。

(2) 免疫治疗

2022版指南提出,将未接受过系统治疗的mRCC患者的一线治疗选择从之前的舒尼替尼改为PD-1抑制剂联合TKI或者是联合CTLA-4抑制剂(证据等级1b)。目前,6项关于ICI联合用药治疗mRCC的III期RCTs表明ICI联合疗法优于之前的一线用药^[16](舒尼替尼单用),能够使更多的mRCC患者达到长期的缓解。指南建议对无ICI使用史、VEGFR耐药的转移性肾透明细胞癌患者,在1/2线治疗失败后给予纳武单抗或卡博替尼治疗(强推荐)。

4. 非透明细胞型 mRCC 的治疗

尚未有对非透明细胞mRCC的III期随机对照研究。仅有少数纳入非透明细胞mRCC患者的全身治疗研究的报道,但都没有获得与ccRCC相似的疗效^[22]。最近一项II期随机对照研究(PAPMET)比较了舒尼替尼和卡博替尼、克唑替尼以及赛沃替尼在152例乳头状mRCC患者中疗效的差异^[23]。结果发现卡博替尼有着最好的PFS以及治疗反应性。这些结果增加了卡博替尼作为转移性乳头状肾细胞癌患者治疗选择的可能。在II期转移性肾非透明细胞癌研究中,与依维莫司相比,舒尼替尼可改善无进展生存期(证据等级2a)。基于上述发现,2022版指南建议向除pRCC以外的其他转移性肾非透明细胞癌患者提供舒尼替尼治疗(弱推荐)。但是由于缺乏高水平临床证据,对于非透明细胞mRCC的治疗还在进一步的探索中。

四、术后随访监测

肾切除术后或消融治疗后的主动监测,可以帮助临床医师及时发现患者的术后并发症以及肿瘤的复发、转移和病情的进展。一些大样本非随机研究发现,与术后未接受规律复查随访的患者相比,坚持规律复查的患者有生存获益,例如更长的OS^[20, 24-26](证据等级4)。指南指出目前对于RCC治疗后的监测方案尚无共识,由于T_{1a}期的RCC预后最好,2022版指南提出应根据复发和转移风险的大小对随访进行分层,具体分层标准以及相应复查方案如表2所示。

参 考 文 献

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 [J]. Eur J Cancer, 2018, 103: 356-387

[2] 陈磊,徐杰茹,王冕,等. 1990-2019年中国肾癌死亡趋势及其年龄-时期-队列分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(9): 1026-1033, 1111.

[3] Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate

表2 不同复发风险肾细胞癌患者在接受治疗后的复查随访计划 (EAU 专家意见)

复发风险	复查频率						
	3个月	6个月	12个月	18个月	2年	3年	>3年
低		CT		CT		CT	每两年复查一次CT
中		CT	CT		CT	CT	每年复查一次CT;5年后,每两年复查一次CT
高	CT	CT	CT	CT	CT	CT	每年复查一次CT;5年后,每两年复查一次CT

注:CT为胸部和腹部的计算机断层扫描(腹部CT可以用腹部MRI替代);Leibovich评分0~2分为低风险,3~5分为中风险,≥6分为高风险;对于非透明性肾细胞癌,pT₁N_x0 G₁₋₂是低风险,pT_{1b} G₃₋₄是中风险,pT₂₋₄ G₁₋₄,或pT_xN₁ G₁₋₄是高风险

- in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer [J]. *BMJ open*, 2020, 10(5): e035938.
- [4] Ma H, Shen G, Liu B, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2017, 38(2): 156-163.
- [5] Jena R, Narain TA, Singh UP, et al. Role of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of renal cell carcinoma [J]. *Indian J Urol*, 2021, 37(2): 125-132.
- [6] Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: An update proposal and needs assessment [J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 475-488.
- [7] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 660-673.
- [8] Moch H, Cubilla A L, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 93-105.
- [9] Delahunt B, Eble JN, Samarasinghe H, et al. Staging of renal cell carcinoma: current progress and potential advances [J]. *Pathology*, 2021, 53(1): 120-128.
- [10] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 972-993.
- [11] Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(4): 683-689.
- [12] Alam R, Patel HD, Osumah T, et al. Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study [J]. *BJU Int*, 2019, 123(1): 42-50.
- [13] Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(3): 593-599.
- [14] Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, et al. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach [J]. *BJU Int*, 2012, 109(10): 1457-1462.
- [15] Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the use of adjuvant pembrolizumab for renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(2): 134-137.
- [16] Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naive metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care [J]. *Eur Urol*, 2021, 80(4): 393-397.
- [17] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8): 683-694.
- [18] Bex A, Albiges L, Ljungberg B, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2018, 74(6): 805-809.
- [19] Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e549-561.
- [20] Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3): 311-315.
- [21] Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 293-300.
- [22] Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 426-436.
- [23] Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10275): 695-703.
- [24] Rieken M, Kluth LA, Fajkovic H, et al. Predictors of cancer-specific survival after disease recurrence in patients with renal cell carcinoma: the effect of time to recurrence [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(4): e903-e908.
- [25] Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LA, et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use [J]. *World J Urol*, 2016, 34(8): 1087-1099.
- [26] Scolli BJ, Wong YN, Egleston BL, et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis [J]. *J Urol*, 2009, 181(2): 506-511.

(收稿日期:2023-01-06)

(本文编辑:阮星星 刘芙蓉)

周硕明,甘卫东. 2022版欧洲泌尿外科学会肾细胞癌诊疗指南更新要点解读[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2023, 17(2): 100-104.