

肾细胞癌诊疗指南

(2022 年版)

一、概述

肾细胞癌 (Renal cell carcinoma, RCC) 是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤, 占肾脏恶性肿瘤的 80%~90%。肾细胞癌的组织病理类型最常见的为透明细胞癌, 其次为乳头状肾细胞癌及嫌色细胞癌, 以及集合管癌等少见类型的肾细胞癌。

随着医学影像学的发展, 早期肾细胞癌的发现率逐渐增长, 局限性肾细胞癌经过保留肾单位的肾脏肿瘤切除术或者根治性肾切除术 (radical nephrectomy, RN) 可获得满意的疗效。据统计, 目前确诊时即已属晚期的患者已由数年前的 30% 下降至 17%, 随着靶向治疗的持续发展及免疫治疗的兴起, 晚期肾细胞癌的疗效也逐步得到改善。

二、流行病学及病因学

(一) 流行病学。

在世界范围内, 肾细胞癌的发病率约占成人恶性肿瘤的 2%~3%, 其分布具有明显的地域差异, 北美、西欧等西方发达国家发病率最高, 而非洲及亚洲等发展中国家发病率最低。根据 GLOBOCAN2020 全球癌症统计数据, 2020 年, 全球肾细胞癌的发病率居恶性肿瘤第 14 位, 低于泌尿系统的前列腺癌及膀胱癌, 死亡率居第 15 位。肾细胞癌年龄标准化发病率在男性为 6.1/10 万, 女性为 3.2/10 万。年龄标准化

死亡率在男性为 4.6/10 万，女性为 1.8/10 万。据 2018 中国肿瘤登记年报的资料显示，2015 年中国肾细胞癌新发病人数的恶性肿瘤第 17 位，死亡人数占第 18 位。中国肾细胞癌发病粗率为 4.02/10 万，年龄标准化发病率为 2.66/10 万；其中男性肾细胞癌发病粗率为 5.10/10 万，年龄标准化发病率为 3.43/10 万；女性肾细胞癌发病粗率为 2.92/10 万，年龄标准化发病率为 1.89/10 万。

（二）病因学。

肾细胞癌的病因尚不明确，其发病与遗传、吸烟、肥胖等有关。

1. 遗传性因素

大部分肾细胞癌是散发性的，遗传性肾细胞癌占肾细胞癌总数的 2%~4%，多以常染色体显性遗传方式在家族中遗传，由不同的遗传基因变异造成，这些基因既包括抑癌基因又包括癌基因。已明确的遗传性肾细胞癌包括希佩尔-林道（von Hippel-Lindau, VHL）病（双侧多发的肾透明细胞癌和肾囊肿）、MET 基因相关的遗传性乳头状肾细胞癌、延胡索酸水化酶基因异常引起的遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌、伯特-霍格-杜布（Birt-Hogg-Dube, BHD）综合征（多发性肾嫌色细胞癌、杂合性嫌色细胞和嗜酸细胞肾肿瘤、乳头状肾细胞癌）、HRPT2 基因相关的甲状旁腺功能亢进-颌骨肿瘤综合征（混合型上皮和基质肿瘤、乳头状肾细胞癌）（表 1）。一般认为如下人群可能是遗传性肾细胞癌的潜在患者：①

≤45 岁的肾细胞癌患者；②双侧/多发肾脏肿瘤；③肾细胞癌家族史（至少 1 个一级亲属，至少 2 个二级亲属）；④肾细胞癌合并其他肿瘤病史（嗜铬细胞瘤、胃肠道间质瘤、神经系统血管母细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤等），合并其他病变如肺囊肿、自发性气胸等；⑤合并少见的皮肤病变（平滑肌肉瘤、血管纤维瘤等）；⑥个人或家族有肾细胞癌相关综合征病史。对于这部分患者，可以建议本人及相关家属进行基因突变检测。

表 1 常见遗传性肾细胞癌及临床表现

综合征缩写	突变位点	病理类型	临床表现
VHL	VHL	ccRCC	ccRCC，嗜铬细胞瘤，胰腺肾脏囊肿，神经系统视网膜血管母细胞瘤，副神经节瘤，胰腺内分泌肿瘤，淋巴囊肿瘤，附睾腺瘤
HPRC	MET	pRCC I	pRCC
BHD	FLCN	多种 RCC	嫌色细胞癌，混合嗜酸细胞瘤，纤维毛囊肿瘤，皮赘，肺囊肿，气胸
HLRCC	FH	pRCC II	pRCC，皮肤子宫平滑肌瘤，子宫平滑肌肉瘤
SDH RCC	SDHB, SDHD, SDHC	ccRCC, chromophob	ccRCC，嫌色细胞，嗜酸性，嗜铬细胞瘤，副神经节瘤

			e RCC
cowden syndrome	PTEN	ccRCC	ccRCC, 乳腺癌, 滤泡性甲状腺癌, 子宫内膜癌
MITF 相关肿瘤	MITF	RCC	黑色素瘤, PECOMA
HPT-JT	HRPT2	肾母细胞瘤	多种 RCC, 肾母细胞瘤, 甲状旁腺功能亢进, 甲状腺癌
BAP1 相关肿瘤	BAP1	ccRCC	ccRCC, 葡萄膜黑色素瘤, 黑色素瘤, 间皮瘤
染色体易位[t(3;8), t(2;6)]相关肿瘤	FHIT/FRA3B on chr3, RNF139 on chr8	ccRCC	ccRCC, 甲状腺乳头状癌

注: VHL, 希佩尔-林道病; ccRCC, 透明细胞肾细胞癌; HPRC, 遗传性乳头状肾癌; pRCC, 乳头状肾细胞癌; BHD, 伯特-霍格-杜布综合征; HLRCC, 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌; HPT-JT, 甲状旁腺功能亢进-颌骨肿瘤。

2. 吸烟

吸烟可以增加患肾细胞癌的危险, 前瞻性研究认为吸烟是中等度危险因素。既往有吸烟史的人患肾细胞癌的相对危险度为 1.3, 而正在吸烟的人患肾细胞癌的相对危险度为 1.6。

3. 肥胖

肥胖程度一般用体重指数来表示, 体重指数指数增加, 则患肾细胞癌的危险性增加。肥胖增加肾细胞癌风险的具体

机制未明，可能和肥胖增加雄性激素及雌性激素释放，或者与脂肪细胞释放的一些细胞因子相关。

4.与终末期肾病长期透析相关的获得性肾囊肿

与普通人相比有终末期肾病患者的肾细胞癌发病率更高。长期透析的患者容易患获得性肾囊肿。在这些肾细胞癌患者中，肿瘤通常是双侧、多发的，组织学上呈现乳头状结构。

5.其他

有证据表明，饮酒、职业暴露于三氯乙烯、高雌激素的女性等都有可能增加患肾细胞癌的风险。尚需要进一步研究遗传因素与环境暴露之间相互作用的潜在影响。

三、组织病理学

(一)大体病理。

绝大多数肾细胞癌发生于一侧肾脏，双侧肾细胞癌（异时或同时）仅占散发性肾细胞癌的 2%~4%。肾肿瘤常为单发肿瘤，其中 10%~20%为多发病灶。多发病灶病例常见于遗传性肾细胞癌以及乳头状肾细胞癌的患者。肿瘤瘤体大小差异较大，常有假包膜与周围肾组织相隔。

(二)分类。

1981年、1997年、2004年及2016年WHO共推出过4个版本的肾脏肿瘤分类标准。目前临床上使用的是2016年WHO第4版肾脏肿瘤分类标准(表2)，其沿用了2004年版

本的框架，仅对一些认识更加深入的肿瘤进行了分类命名上的调整：如将从未见复发转移报道的多房囊性肾细胞癌更新为低度恶性潜能多房囊性肾细胞肿瘤，再如将 Xp11.2 易位/TFE3 融合基因相关性肾细胞癌归入 MiT 家族易位性肾细胞癌，后者还包括 TFEB 基因易位的肾细胞癌等。此外，也增加了部分新的病理亚型。如前所述，肾细胞癌依据与遗传综合征关系可分成遗传性肾细胞癌和散发性肾细胞癌。单纯从病理形态不能区分遗传性肾细胞癌和散发性肾细胞癌。

表 2 2016 年 WHO 肾细胞肿瘤病理组织学分类

肾细胞癌	Renal cell tumors
透明细胞肾细胞癌	Clear cell renal cell carcinoma
低度恶性潜能多房囊性肾细胞肿瘤	Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
乳头状肾细胞癌	Papillary renal cell carcinoma
遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌相关性肾细胞癌	Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated renal cell carcinoma
嫌色细胞肾细胞癌	Chromophobe renal cell carcinoma
集合管癌	Collecting duct carcinoma
肾髓质癌	Renal medullary carcinoma
MiT 家族易位性肾细胞癌	MiT Family translocation carcinomas
琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌	Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma
黏液小管状和梭形细胞癌	Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
管状囊性肾细胞癌	Tubulocystic renal cell carcinoma

获得性肾囊肿相关性肾细胞癌	Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma
透明细胞乳头状肾细胞癌	Clear cell papillary renal cell carcinoma
未分类的肾细胞癌	Renal cell carcinoma, unclassified
乳头状腺瘤	Papillary adenoma
嗜酸细胞腺瘤	Oncocytoma

1. 常见肾细胞癌病理类型特征

(1) 透明细胞肾细胞癌：透明细胞肾细胞癌是最常见的肾细胞癌病理亚型，约占肾细胞癌的 60%~85%。

1) 大体检查：双侧肾脏发病率相等，少于 5% 的病例可呈多中心性发生或累及双侧肾脏。表现为肾皮质内实性类圆形结节，与周围肾组织界限清楚或不清，可见假包膜；肿瘤切面可呈现多彩状或金黄色，常见坏死、出血、囊性变，切面偶见钙化或骨化。

2) 组织病理学：癌细胞胞质透明或嗜酸性，胞膜清楚；组织中可见小的薄壁血管构成的纤细血管网；肿瘤细胞呈巢状和腺泡状结构；呈肉瘤样分化的肿瘤区域中可见到瘤巨细胞，呈横纹肌分化的肿瘤细胞可见到宽的嗜酸性胞浆伴有偏位细胞核，可见突出核仁，提示预后不良；部分肿瘤中可见坏死、纤维黏液样间质及钙化、骨化。

3) 常用的免疫组化抗体：Pax-8, CA9, MUC1, MUC3, CK8、CK18、vimentin、CD10 和 EMA 阳性。免疫组织化学

染色非诊断所必须，仅在疑难病例才使用。

(2) 乳头状肾细胞癌：乳头状肾细胞癌约占肾细胞癌的 7%~14%，是仅次于透明细胞肾细胞癌第二常见的肾细胞癌。其发病年龄、男女发病率比例、症状和体征与肾透明细胞癌相似。

1) 大体检查：病变累及双侧肾脏和多灶性者较透明细胞癌多见；大体多呈灰粉色，出血、坏死、囊性变多见。

2) 组织病理学：根据组织病理学改变将其分为 I 型和 II 型 2 个亚型。肿瘤细胞由具有纤细血管轴心的乳头状或小管状结构构成，乳头核心可见泡沫状巨噬细胞和胆固醇结晶；肿瘤细胞较小，胞质稀少（I 型）或肿瘤细胞胞质丰富嗜酸性，瘤细胞核分级高（II 型），可见坏死、肉瘤样分化及横纹肌样分化区域。研究显示，I 型乳头状肾细胞癌患者预后优于 II 型患者。

3) 常用的免疫组化抗体：与透明细胞肾细胞癌相似，现有的研究认为，乳头状肾细胞癌 CK7 呈阳性，P504S 阳性率较高，且 I 型较 II 型阳性率为高。免疫组织化学染色非诊断所必须，仅在疑难病例才使用。

(3) 嫌色细胞癌：嫌色细胞癌约占肾细胞癌的 4%~10%。从儿童到老人均可发病，平均发病年龄 60 岁，男女发病率大致相等。与其他肾细胞癌亚型相比无特殊的临床症状和体征。影像学上特征多显示瘤体较大，肿瘤密度或信号均匀，无出血、坏死和钙化。

1) 大体检查：肿瘤无包膜但边界清楚，切面呈质地均一的褐色，可见有坏死，但出血灶少见。

2) 组织病理学：肿瘤呈实性片状结构，也可呈小的巢状、微囊状、梁状及偶尔的乳头状结构。可出现灶状钙化及厚纤维间隔；与透明细胞癌不同，瘤体中的血管为厚壁血管，而非薄壁血管；瘤细胞体积大，呈多角形，胞质透明略呈网状，细胞膜非常清晰（嫌色细胞），亦可见嗜酸性胞质的瘤细胞，瘤细胞核的核周空晕是此型的特征之一，并可见双核细胞。近年来研究发现嫌色细胞癌存在嗜酸细胞型亚型，其组织学特征包括：小细胞伴有纤细的嗜酸性颗粒状胞浆；嗜酸性细胞位于细胞巢的中央，而胞浆苍白的细胞位于细胞巢的周边处；细胞核不规则皱缩，染色质凝聚呈块状，可见双核细胞和核周空晕；也可见圆形的细胞。

3) 常用的免疫组化抗体：CK、CK7、EMA、lectins 和 parvalbumin 阳性，肾细胞癌抗原弱阳性，vimentin 及 CD10 阴性。免疫组织化学染色非诊断所必须，仅在疑难病例才使用。

4) 特殊染色：Hale 胶体铁显示肿瘤细胞弥漫阳性。

(4) 低度恶性潜能多房囊性肾肿瘤：在 2016 年之前的版本，这一肿瘤被称为多房囊性肾细胞癌。肿瘤由多房性囊肿组成，囊壁含单层或簇状分布的透明细胞，无膨胀性生长方式；形态与透明细胞癌（G1/2）不能区分，无坏死、脉管侵犯及肉瘤样分化。需与肾透明细胞癌囊性变、广泛玻璃样

变、出血以及含铁血黄素沉着相鉴别。免疫表型与透明细胞肾细胞癌相似。

(5) 集合管癌和肾髓质癌：肾集合管癌是指来源于贝利尼集合管的恶性上皮性肿瘤；肾髓质癌来源于近皮质区的集合管，患者几乎均伴有镰状细胞性贫血。两者从大体及组织学表现有一定相似性，一并描述。

1) 大体检查：两者均发生于肾中央部分、髓质部位，切面实性，灰白色，边界不清，可见坏死。

2) 组织病理学：需要指出的是，贝利尼集合管癌常为排除性诊断，肿瘤部位对于作出诊断很重要，组织学上可见不规则的小管状结构，细胞高度异型；肾髓质癌镜下肿瘤呈低分化、片状分布，瘤细胞排列呈腺样囊性结构，瘤体内可见较多的中性粒细胞浸润，同时可见镰状红细胞。

3) 常用的免疫组化抗体：两者常见的免疫组化组合包括 PAX2、PAX8、OCT3/4、SMARCB1/INI1、P63。

2. 少见肾细胞癌病理类型特征

(1) MiT 家族转位癌：包括两类肿瘤，分别与两个转录因子 (TFE3 和 TFEB) 出现融合基因相关。Xp11 转位造成 TFE3 基因的融合；t(6; 11) 造成 MALAT1-TFEB 融合。这一肿瘤在儿童期多见，仅占成人期肾细胞癌中的 1.6%~4%。t(6; 11) 肾细胞癌较 Xp11 转位肾细胞癌少见。大体不具有特征性。镜下，Xp11 易位性肾细胞癌表现为由透明细胞形成的乳头，伴有散在砂粒体样钙化；而 t(6; 11) 易位

性肾细胞癌表现为大小两种细胞组成的细胞巢，其内可见基底膜样物质沉着。免疫组化表现为：上皮标记物表达下降，如 CK、EMA；表达 PAX8 及其他肾小管标记物；Xp11 肾细胞癌：部分表达黑色素标记物及 TFE3；t(6;11) 肾细胞癌恒定表达黑色素标记物，如 HMB45、Melan A 以及 Cathepsin K、TFEB。FISH 检测可发现 TFE3 或 TFEB 的融合基因。

(2) 获得性肾囊肿相关性肾细胞癌：此类肿瘤常有终末期肾病以及获得性肾囊肿病的病史，最常见于长期进行血液透析的患者。大体常为双侧性、多灶性病变，边界清楚，周围可见多囊肾背景。组织学表现为以微囊结构、丰富的肿瘤内嗜酸性草酸盐结晶沉积特征。免疫组化表现为肾细胞癌、CD10 及 AMACR 阳性，CK7 阴性。

(3) 透明细胞乳头状肾细胞癌：此类肿瘤占肾肿瘤的 1%~4%，无性别倾向，呈散发或伴发于终末期肾病、VHL 综合征。大体表现为体积较小，边界清楚有包膜的肿物，常可见囊性变。组织学表现为乳头状结构，细胞大小较一致，胞浆透明，核远离基底膜排列，可见胞突，G1 或 G2 细胞核分级，肿瘤坏死、肾外侵犯、脉管瘤栓罕见。免疫组化表现为：CK7 弥漫阳性，CAIX 呈杯口状阳性，PAX2、PAX8 及 CK34 β E12 阳性，P504S 和 CD10 阴性。需要指出的是，在形态不典型的病例：如果 P504S 或 CD10 阳性，CK7 弥漫阳性减弱，诊断为透明细胞癌更好。

(4) 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌相关性肾细胞癌：

遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌相关性肾细胞癌是一类伴有延胡索酸水合酶基因的胚系突变的肾细胞癌，伴发肾外平滑肌瘤病。肿瘤大体可呈囊性改变，伴有明显的附壁结节。

组织学形态与乳头状肾细胞癌或与集合管癌相似；细胞核可见核内包涵体，并可见核周空晕。免疫组化表现为延胡索酸水合酶表达缺失。

（5）琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌：此类肿瘤罕见，多为遗传性肿瘤。大体多呈边界清楚的实性肿物。肿瘤细胞排列呈实性、巢状或小管状结构；胞浆空泡状嗜酸性至透明，核轮廓规则光滑，染色质细腻，核仁不明显（类似与神经内分泌细胞）；胞浆空泡状；偶见高级别细胞核。免疫组化呈琥珀酸脱氢酶表达缺失，以琥珀酸脱氢酶 B 表达缺失最为常见。

（6）管状囊性癌：此类肿瘤罕见，常为体检偶发肿瘤。大体呈灰白海绵样或瑞士奶酪样外观。镜下呈小到中等大小的管状伴有大的囊腔形成，内衬单层扁平、立方或柱状上皮，可见鞋钉状细胞；相当于 G3 的细胞核。免疫组化表达高分子量角蛋白。

（7）黏液小管状和梭形细胞癌：此类肿瘤不足肾脏肿的 1%。大体呈边界清楚的实性肿物。组织学表现为拉长或相互吻合的小管状结构，部分区域可见梭形细胞；核呈低级别；间质呈嗜碱性黏液样。免疫组化呈 CK7、PAX2 以及 P504S 阳性。

(8) 肾细胞癌，未分类：目前包括不具备现有肾细胞癌亚型特征的癌，可以低级别或高级别。包括以下类型：含有1种以上肾细胞癌的病理特征、伴有黏液分泌的肾细胞癌、伴有未分类上皮成分的肾细胞癌、低级别或高级别未分类的嗜酸性肿瘤以及肉瘤样癌等。随着对肾细胞癌认识的深入，这一分类所占比例将越来越小。

(三) 分级。

病理分级是一个重要的预后相关因素，只适用于透明细胞肾细胞癌和乳头状肾细胞癌。在以往的WHO分类版本中，最为常用的是1982年的Fuhrman 4级分类。1998年WHO推荐将Fuhrman分级中的I、II级合并为一级即高分化、III级为中分化、IV级为低分化或未分化。2016版病理分级在原Fuhrman四级分级系统上做了进一步调整，增加了客观评价标准，形成WHO/ISUP病理分级系统(表3)，使之在实践中操作性更强，重复性更好。

表 3 2016 版肾细胞癌 WHO/ISUP 核分级标准

分级	定义
1 级	400× 镜下核仁缺如或不明显，呈嗜碱性
2 级	400× 镜下核仁明显，嗜酸性，可见但在 100× 镜下不突出
3 级	100× 核仁明显可见，嗜酸性
4 级	可见明显的核多形性，多核瘤巨细胞和/或横纹肌样和/或肉瘤样分化

(四) 分期。

肾细胞癌分期采用最广泛的是美国癌症分期联合委员会（American Joint Committee on Cancer Staging, AJCC）制定的 TNM 分期系统，目前应用的是 2017 年更新的第 8 版。详见表 4 及表 5。

表 4 2017 年第 8 版 AJCC 肾细胞癌 TNM 分期

分期	标准
原发肿瘤 (T)	
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤最大径 ≤ 7cm，且局限于肾内
T1a	肿瘤最大径 ≤ 4cm，且局限于肾内
T1b	4cm < 肿瘤最大径 ≤ 7cm，且局限于肾内
T2	肿瘤最大径 > 7cm，且局限于肾内
T2a	7cm < 肿瘤最大径 ≤ 10cm，且局限于肾内
T2b	肿瘤局限于肾脏，最大径 > 10cm，且局限于肾内

T3	肿瘤侵及主要静脉或肾周围组织，但未侵及同侧肾上腺，未超过肾周围筋膜
T3a	肿瘤侵及肾静脉或其分支的肾段静脉，或侵犯肾盂系统，或侵犯肾周脂肪和/或肾窦脂肪，但是未超过肾周围筋膜
T3b	肿瘤侵及膈下的腔静脉
T3c	肿瘤侵及膈上的腔静脉或侵及腔静脉壁
T4	肿瘤侵透肾周筋膜，包括侵及邻近肿瘤的同侧肾上腺
<hr/>	
NX	区域淋巴结无法评估
N0	区域淋巴结无转移
N1	区域淋巴结有转移
<hr/>	
M0	无远处转移
M1	有远处转移

表 5 肾细胞癌临床分期/预后分组

分期	肿瘤情况		
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1/2	N0	M0
	T3	N0/1	M0
IV 期	T4	任何 N	M0
	任何 T	任何 N	M1

四、诊断

（一）临床表现。

肾细胞癌患者的临床表现复杂、多变，这些临床表现有些是肾肿瘤本身直接导致的，有些可能是由于癌细胞所分泌的激素或转移灶所产生。由于健康体检越来越普及，来医院就诊的多数肾细胞癌患者通常是由影像学检查无意中被发现。

在临床中，早期肾细胞癌往往缺乏临床表现。当经典的肾细胞癌三联征（血尿、腰痛和腹部包块）都出现时，多数已为中晚期患者；当出现左侧精索静脉曲张时，提示可能合并左肾静脉瘤栓；因此早期诊断肾细胞癌具有重要意义。

副瘤综合征：临床表现不是由原发肿瘤或转移灶所在部位直接引起，而是由于肿瘤分泌的产物间接引起的异常免疫反应或其他不明原因引起的机体内分泌、神经、消化、造血、骨关节、肾脏及皮肤等系统发生病变，并出现相应的临床表现，被称为副肿瘤综合征。肾细胞癌患者副瘤综合征发生率约 30%，表现为高血压、红细胞沉降率增快、红细胞增多症、肝功能异常、高钙血症、高血糖、神经肌肉病变、淀粉样变性、溢乳症、凝血机制异常等。出现副肿瘤综合征的患者预后更差。

转移性灶引起的症状：部分肾细胞癌患者是以转移灶的临床表现为首发症状就诊，如骨痛、骨折、咳嗽、咯血等。

体格检查发现包括颈部淋巴结肿大、继发性精索静脉曲张及双下肢水肿等，后者提示肿瘤侵犯肾静脉和下腔静脉可能。在转移性肾细胞癌患者中，常见的转移脏器及转移发生率依次为：肺转移（48.4%）、骨转移（23.2%）、肝转移（12.9%）、肾上腺转移（5.2%）、皮肤转移（1.9%）、脑转移（1.3%）、其他部位等（7.1%）。晚期患者也可表现有消瘦、乏力、纳差等恶液质症状。

（二）实验室检查。

肾细胞癌实验室常规检查的目的是了解患者的一般状况以及是否适于采取相应的治疗措施，主要包括尿常规、血常规、红细胞沉降率、血糖、血钙、肾功能（血尿素氮、血肌酐和肾小球滤过率）、肝功能、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶等项目。如需进行有创检查或手术治疗，则应进行必要的凝血功能检测。以上项目的检查结果在肾细胞癌患者中可表现为血尿、红细胞增多、贫血、红细胞沉降率增快、高血糖、高血钙、肾功能异常及肝功能异常等。对邻近或累及肾盂的肾肿瘤患者还需做尿细胞学检查。对孤立肾的肾肿瘤、双肾肿瘤、肾功能指标异常和存在使肾功能受损的疾病（如糖尿病、慢性肾盂肾炎、多囊肾、对侧肾结石等）患者需行核素肾图检查，了解肾功能情况，并对肾功能不全等级进行评定。目前，尚无公认的用于肾细胞癌早期辅助诊断的血清肿瘤标志物。

（三）影像学检查。

随着影像学检查的普及，目前超过 50%的肾细胞癌是在对腹部非特异性症状或其他器官疾病的检查中意外发现的。影像学检查在肾细胞癌的诊治过程的不同阶段均有重要的作用：对于原发肿瘤在于病灶的发现、定位、定性及分期；在术中可辅助定位；在术后及非手术治疗过程中是随诊的重要手段。

1. 胸部 X 线检查

肾细胞癌患者应常规行胸部正侧位 X 线片，对胸部 X 线片有可疑结节或临床分期 \geq III 期的患者，需做胸部 CT。

2. 超声检查

腹部超声检查是发现肾肿瘤最简便和常用的方法。肾超声造影检查有助于鉴别肾肿瘤良恶性，适用于慢性肾功能衰竭或碘过敏而不适宜行增强 CT 扫描的肾肿瘤患者以及复杂性肾囊肿患者的鉴别诊断。

（1）肾细胞癌原发灶的诊断：

1) 灰阶与多普勒超声：超声检查经济、简便、无辐射，普及率高，为临床疑诊肾脏肿瘤的首选检查方法。临床上无症状肾细胞癌多数为超声检查时发现。灰阶超声能够显示肿瘤大小、位置、与周围组织的关系。彩色多普勒血流成像（color Doppler flow imaging, CDFI）能提供肿瘤的血供状态，亦能对静脉瘤栓做出初步评价。灰阶超声及 CDFI 检查对囊实性肾肿瘤的鉴别有较高的敏感性。

2) 超声造影: 对于实性肾肿瘤, 增强影像是鉴别良、恶性病变最重要的手段之一。实时灰阶超声造影技术 (Contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 可提高血流检查的敏感性和准确性, 对肿物早期动脉灌注和微循环状态的提供更多的信息, 对于检出及显示肾细胞癌特征具有较高敏感性和特异性。CEUS 诊断复杂肾囊肿也具有很高的敏感性和特异性。

(2) 肾细胞癌术前分期: 超声检查范围较局限, 且易受成像分辨率、患者自身条件及操作者经验等影响, 对肿瘤分期的准确性不如 CT。

(3) 肾细胞癌术中诊断: 超声由于无辐射及灵活便捷特点, 除常规用于引导肿瘤穿刺活检, 还经常用于术中探查以确定手术范围。术中检查能正确显示肾脏肿瘤, 并对肿瘤与肾盂的关系及肾静脉、下腔静脉、右心房内瘤栓的范围作出清洗的判断。

3. CT 检查

腹部 CT 检查是肾细胞癌术前诊断及术后随访的最常用检查方法。完整 CT 检查应包括平扫和多期增强扫描。CT 扫描可对大多数肾肿瘤进行定性诊断, 具有较高的诊断敏感性和特异性。在 CT 扫描上肾透明细胞癌多具有较典型的对比剂“快进快出”表现: 平扫多呈不均匀等/低密度的类圆形肿块, 增强后皮髓质期呈中-高度强化, 肾实质期肿瘤密度低于肾实质呈低密度肿块。肿瘤内坏死、出血较常见。但需

注意的是，CT 检查对部分少见类型肾细胞癌与良性肿瘤如嗜酸细胞腺瘤和乏脂型血管平滑肌脂肪瘤的鉴别仍有一定的困难。

除定性诊断外，CT 检查还能为术前患者提供更多的诊断信息，包括：肿瘤的侵犯范围，包括静脉系统是否受侵（T 分期），区域淋巴结是否转移（N 分期），扫描范围邻近器官有无转移（M 分期），有无变异血管（CTA）及双肾形态及功能的粗略评估等。

肾囊性肿物的 Bosniak 分类：肾脏囊性肿物为一组以囊性为主要表现的疾病，可为先天性、感染性、继发性或肿瘤性（良性及恶性）疾病。影像学表现可从单纯囊肿、略复杂囊性病变至复杂囊实性肿物。Bosniak 以 CT 表现为基础，将肾囊性肿物分为 4 类，并根据不同级别提供临床处理意见（详见表 6）。目前 Bosniak 分类中的 I、II、IV 类的诊断标准较为明确和处理意见亦比较适合，但部分 II F 和 III 类患者诊断敏感性和特异性仍比较低，仍需进一步研究补充。MRI 或 CEUS 可能对这部分病变的诊断有所帮助。

表 6 肾囊性肿物的 Bosniak 分类及处理

Bosniak 分类	CT 特征	处理
I 类	①单纯性囊肿，壁薄而纤细，无分隔、钙化或实性成分；②均匀水样密度灶（CT 值 0~20HU）；③边界清晰，边缘光滑锐利；④增强扫描无强化	良性
II 类	①良性囊肿可伴有纤细分隔；②囊壁或分隔可有细小钙化；③<3 cm 的均匀高密度囊肿；④边界锐利无强化	良性
II F 类	①纤细分隔稍增多，囊壁或分隔轻微均匀增厚、强化；②囊肿内钙化稍厚或结节状，无强化；③无强化的软组织成分；④直径 ≥ 3cm 的完全位于肾实质内的高密度囊肿。通常边界清楚	随诊至 5 年 部分为恶性
III 类	①难以定性的囊肿伴囊壁或分隔不规则或均匀增厚；②增强扫描可见强化	手术或积极随访， 超过 50%为恶性
IV 类	具有典型的恶性征象：有强化的软组织成分	手术 大部分为恶性

4. MRI 检查

腹部 MRI 检查是肾细胞癌术前诊断及术后随访的较常用检查方法，可用于对 CT 对比剂过敏、孕妇或其他不适宜进行 CT 检查的患者。MRI 对肾细胞癌诊断的敏感性和特异性等于或略高于 CT。MRI 对肾静脉和下腔静脉瘤栓的显示诊断较 CT 更为准确，对肾脏囊性病变内结构的显示也较 CT 更为清

晰。对于肾细胞癌与出血性肾囊肿的鉴别诊断也比 CT 更具优势，因此，对于上述病变 MRI 可能是优于 CT 的更好选择。

5. 正电子发射体层成像

目前，正电子发射计算机体层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 检查临床应用最广泛的显像剂是氟-18-氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)，静脉注射后约 50% 未经代谢直接由肾脏排泄，会影响肾脏病变的显示；另一方面，I ~ II 级肾透明细胞癌的细胞膜 GLUT-1 表达较低，且肾细胞癌氟代脱氧葡萄糖-6-磷酸分解酶过高，导致肾细胞癌原发灶仅半数左右呈氟代脱氧葡萄糖代谢增高，另半数可与正常肾实质摄取无差异；因此 ^{18}F -FDG PET-CT 显像对肾细胞癌原发灶的诊断价值有限，不推荐常规使用。其他新型的显像剂研究较多的是氟-18 或碳-11 标记乙酸盐，对分化较好、恶性程度较低的肾细胞癌有着良好的显像作用，可弥补单一 ^{18}F -FDG 显像的不足，但目前还处于研究阶段，没有做为常规检查。但是，多项研究也表明 PET-CT 显像对肾细胞癌的淋巴结转移和远处转移要优于传统影像检查方法，尤其在判断肾细胞癌骨转移或骨骼肌转移方面更具优势，而且能够通过葡萄糖代谢变化早期监测疗效、预测患者的预后情况。

6. 核素骨显像

肾细胞癌骨转移好发于中轴骨和长骨骨端，可单发或多发，多表现为膨胀性、溶骨性骨质破坏，早期侵犯骨髓组织，

随着病程进展，破坏骨小梁、骨皮质，并在周围形成软组织肿块。核素骨显像是肾细胞癌骨转移的首选筛查方法，但灵敏度仅为 50%左右。患者有骨痛等骨相关症状或血清碱性磷酸酶升高或临床分期 \geq III 期的肾细胞癌患者，应行骨扫描检查明确是否有骨转移。全身骨显像发现骨转移病变可比 X 线片早 3-6 个月，当全身骨显像示可疑骨转移时，应对可疑部位进行局部断层融合显像或进行 MRI、CT 等检查验证。MRI 对骨髓中肿瘤组织及其周围水肿非常敏感，能发现尚未引起明显骨质破坏的转移灶和周围软组织应，怀疑脊椎转移时首选 MRI。

7. 肾动态显像

核素肾动态显像能准确评价肾细胞癌患者术前双肾和分肾功能，有助于指导手术方案的决策。

8. 肾肿瘤穿刺活检

经皮肾穿刺活检包括空芯针活检和细针吸取 (fine-needle aspiration, FNA)，能为影像学不能诊断的肾肿瘤提供病理组织学依据。空芯针活检较 FNA 对诊断恶性肿瘤有更高的准确性。具有实性成分的肾肿瘤首选空芯针活检。同轴技术可以通过同轴套管进行多次活检取材，避免潜在的肿瘤针道种植转移风险。取材应避免坏死区，至少获得两个质量良好的组织标本。囊性肾肿瘤的空芯针活检诊断率和准确性较低，不推荐使用。

穿刺风险及潜在扩散风险，尽管较低却不可忽视。经皮

肾穿刺活检不适用于危重患者。对于拟手术患者，由于腹部增强影像诊断准确率很高，亦不推荐穿刺活检。不宜手术治疗的（年迈体弱、或有手术禁忌）肾细胞癌患者，或不能手术治疗的晚期肾细胞癌患者，全身系统治疗前行肾肿瘤穿刺活检明确病理诊断（包括病理类型），有助于选择治疗用药。选择消融治疗的肾细胞癌患者，应行肾肿瘤穿刺活检获取病理诊断。因此在实际工作中，仍需综合考虑穿刺风险、操作者技术水平以及是否可能影响到当前的治疗方案做综合决定。

五、晚期/转移性肾细胞癌的预后评估

晚期肾细胞癌的预后风险模型有助于患者危险分层和治疗选择，目前常用的包括纪念 Sloan Kettering 癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）标准和国际转移性肾细胞癌数据库联盟（International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC）标准（表 7）。MSKCC 评分建立在细胞因子时代，包括体力状态、乳酸脱氢酶、血红蛋白、血钙和自诊断到全身治疗时间 5 个危险因素，分为低危、中危和高危，相对应的中位总生存时间为 30 个月、14 个月和 5 个月。靶向治疗时代应用的 IMDC 评分，建立于 MSKCC 标准之上，包括 MSKCC 预后因素中 4 个（除外乳酸脱氢酶），又纳入血小板和中性粒细胞计数，低危、中危和高危患者中位总生存时间分别为 35.3 个月、16.6 个月和 5.4 个月。

表 7 晚期肾细胞癌预后风险评估标准

危险因素	MSKCC 标准	IMDC 标准
1	诊断到治疗的间隔时间 < 1 年	诊断到治疗的间隔时间 < 1 年
2	卡诺夫斯凯计分 < 80%	卡诺夫斯凯计分 < 80%
3	血清钙 > 正常指标上限	血清钙 > 正常指标上限
4	血红蛋白 < 正常指标下限	血红蛋白 < 正常指标下限
5	乳酸脱氢酶 > 正常指标上限 1.5 倍	中性粒细胞 > 正常指标上限
6		血小板水平 > 正常指标上限
危险分组		
低危组	0 个危险因素	0 个危险因素
中危组	1 ~ 2 个危险因素	1 ~ 2 个危险因素
高危组	3 ~ 5 个危险因素	3 ~ 6 个危险因素

六、治疗

肾细胞癌患者通过影像学检查的结果确定肿瘤的临床分期，利用辅助检查评估患者对治疗的耐受能力，根据临床分期并结合患者的耐受力，选择恰当的治疗方式。对手术的患者依据病理学检查的结果确定病理分期，根据病理分期选择术后治疗及随诊方案。

（一）手术治疗。

对于局限性和局部进展性肾细胞癌患者而言，外科手术仍然是首选的可能使患者获得治愈的治疗方式。对于选择性的晚期肾细胞癌患者，如果患者能够耐受手术治疗，在全身

系统治疗的基础上施行减瘤性肾切除术以及孤立性转移灶切除术也可能改善患者的生存。

1. RN

1963年 Robson 等建立了 RN 的基本原则，并确立了 RN 作为局限性肾细胞癌外科治疗的金标准。经典的 RN 切除范围包括患肾、肾周筋膜、肾周脂肪、同侧肾上腺、从膈肌脚到腹主动脉分叉处淋巴结以及髂血管分叉以上输尿管。当前观念已发生变化，不推荐术中常规行肾上腺切除和区域淋巴结清扫。

2. 保留肾单位手术

RN 后患者仅剩一侧肾脏，可能会导致肾功能下降，增加慢性肾功能不全和透析的风险。慢性肾功能不全会增加患者发生心血管事件的风险，提高总体死亡率。对于局限性肾细胞癌患者，如技术上可行，临床分期为 T1a 的肾细胞癌患者，推荐行保留肾单位手术 (nephron sparing surgery, NSS)。对于 T1b、T2 期甚至部分 T3 期肿瘤，也可考虑行 NSS。手术中需要切除的肿瘤周围正常肾实质的厚度并非一个关键性的问题，只要保证最终手术标本切缘阴性。尽管肾部分切除术后会增加肿瘤局部复发的风险，但患者肿瘤特异性死亡率与 RN 相似。对于肾部分切除术的可行性，肿瘤的位置（外生型还是内生型）比肿瘤大小更为重要。肿瘤过大或位置过深，会增加肾脏手术时的热缺血时间，而且术后出血和尿漏的并发症风险也随之上升。因此，NSS 适应证也在一定程度

上取决于外科医师的经验和手术技巧。

3. 手术相关问题

(1) 开放手术 /腹腔镜手术/机器人辅助技术：与传统的开放性手术相比，腹腔镜手术的优点是手术切口小、损伤小、出血少、术后恢复快、合并症少、住院时间短，近期肿瘤控制率与开放手术无明显差异。缺点是器械昂贵、技术较复杂、熟练掌握的学习曲线较长、初学阶段手术时间较长。随着技术的熟练，手术时间会明显缩短，切除的彻底程度则可达到与开放手术完全相同。达芬奇机器人的问世，使得腹腔镜肾部分切除术的几个手术关键步骤变得更容易掌握，学习曲线更快。目前，在技术条件允许的情况下，开放手术、腹腔镜手术或机器人辅助技术均可应用于肾细胞癌患者的外科手术治疗，怎样选择很大程度上取决于肾肿瘤的大小和位置，以及外科医生的经验程度。

(2) 同侧肾上腺切除：经典的 RN 的范围包括同侧肾上腺。但是鉴于较小的肾细胞癌累及同侧肾上腺的风险很低，因此，在 CT 扫描未见肾上腺异常的前提下，术中应考虑保留同侧肾上腺。如手术中发现同侧肾上腺异常，应当予以切除。

(3) 区域淋巴结清扫：在行 RN 时是否需要行腹膜后区域淋巴结清扫术也存在争议。当前尚无证据表明淋巴结清扫能够使患者获益。欧洲癌症研究与治疗组织 (European organization for research and treatment of cancer,

EORTC) 20 年随机对照 III 期临床研究结果显示, 对于可切除的局限肾细胞癌 (NOMO) 行淋巴结清扫与不行淋巴结清扫, 2 组无疾病进展生存、疾病进展时间和总生存率差异无统计学意义。因此, 肾细胞癌患者在行 RN 时, 一般不常规进行区域或广泛淋巴结清扫。若术前影像学检查显示区域淋巴结肿大或术中触及肿大淋巴结, 可行区域淋巴结清扫术或切除以明确病理分期。

(4) 肿瘤切缘阳性的处理: 肾部分切除术患者最担心的是肿瘤复发的问题。肾部分切除术后同侧肾脏肿瘤复发率在 1%~ 6%, 多由于原发肾细胞癌的多灶性或切缘阳性所致。对于肾部分切除术的手术切缘阳性是否会增加患者肿瘤复发的风险以及对预后的影响仍存有争议。研究表明即使肾部分切除术切缘阳性, 中期随访结果显示也未见患者肿瘤复发增加。甚至一些研究表明术后立即或后来对患者行补救性肾切除术时, 绝大多数都未发现肿瘤残留的迹象。文献报告 3%~ 8% 的 NSS 会出现术后病理切缘阳性, 但只有那些病理分级较高 (III~IV 级) 的患者术后复发风险增高。

(5) 静脉瘤栓的处理

肾细胞癌患者中约有 10% 伴随肾静脉或下腔静脉瘤栓, 肾细胞癌静脉瘤栓的分级法常采用美国梅奥医学中心的五级分类法 (表 8)。由于静脉瘤栓的外科手术治疗伴随较大的风险及并发症, 因此术前需要进行全面准备的评估, 制定详细的治疗方案, 并且需要有经验的团队进行手术。

评估：术前进行增强 MRI 或 CT 扫描及血管成像，了解静脉瘤栓的范围及程度、有无静脉管壁侵犯等，以制定进一步手术治疗方案。

手术：伴有静脉瘤栓的局部晚期肾细胞癌的手术方式根据静脉瘤栓的程度不同，手术细节有所区别。手术第一步为分离血管。在主动脉根部结扎肿瘤侧肾动脉，然后控制静脉及取出瘤栓。为了更好的控制出血及肿瘤暴露，可以将下腔静脉的分支血管（腰静脉、小分支肝静脉等）进行结扎。为了保证静脉回流的通畅，切忌将所有的分支血管全部结扎。术中尽量少触碰肾脏及肿瘤，以减少瘤栓脱落风险。局限于肾静脉的瘤栓或瘤栓刚进入到下腔静脉的肾细胞癌的手术与常规的根治性肾切除手术类似。当瘤栓处于肾静脉开口与肝静脉之间时，手术时在瘤栓上方和下方分别阻断下腔静脉，同时需要阻断对侧肾静脉。通常情况下，不需要采用血液分流技术。在下腔静脉前方切开血管，将肾脏及肿瘤、同侧肾静脉和静脉瘤栓一并切除。仔细检查及冲洗下腔静脉内壁，以避免肿瘤残留。当瘤栓处于肝静脉与膈肌之间时，需要采用血液分流技术，根据术中所需要阻断下腔静脉的程度及引起的血流动力学改变的状况，决定采用何种分流技术。

预后：静脉瘤栓的程度与生存预后的关系目前尚无明确定论。一项纳入 422 例病例的回顾性研究结果显示，伴有下腔静脉瘤栓患者的生存预后差于瘤栓局限于肾静脉的患者。另一项研究显示，瘤栓侵犯肾静脉管壁的预后差于无管壁侵

犯的患者。Blute 等报道，没有远处转移及淋巴结转移的静脉瘤栓肾细胞癌患者，未进行术后辅助治疗的情况下，中位生存时间为 3.1 年，5 年生存率为 59%。

表8 梅奥临床分类瘤栓五级分类法

分级	标准及内容
0级	瘤栓局限在肾静脉内
I 级	瘤栓侵入下腔静脉内，瘤栓顶端距肾静脉开口处 ≤ 2cm
II 级	瘤栓侵入肝静脉水平以下的下腔静脉内，瘤栓顶端距肾静脉开口处 > 2cm
III 级	瘤栓生长达肝内下腔静脉水平，膈肌以下
IV 级	瘤栓侵入膈肌以上下腔静脉内

(6) T4 期肾细胞癌的处理：肾细胞癌侵犯至肾筋膜外并累及周围脏器时，为 T4 期肿瘤。可累及升结肠、十二指肠、降结肠、胰腺、膈肌、肝脏、脾脏、肾上腺、输尿管等。早年研究表明，T4 期肿瘤手术效果差，不建议行手术治疗。但后续一些研究表明，T4 期肾细胞癌手术可以使患者获益。MDACC 研究报道，30 例术前临床分期为 T4NxM0 患者接受手术治疗，术中切除肿瘤及受侵犯的邻近脏器，切缘均为阴性。60% 患者的分期出现降期现象，其中 2 例患者病理分期为 T2 期。多因素回归分析结果显示，pT4 及淋巴结转移为生存预后的独立预测因素。淋巴结阴性患者的 3 年总生存率为 66%，而淋巴结转移患者的 3 年总生存率为 12%。此项研究表明术前及术中的分期并不完全准确，相当一部分患者会存在分期高估现象。因此，对于临床局部分期为 T4 且没有远处转移的

患者，如果身体状况允许，围手术期风险可控的情况下，可考虑进行手术治疗。MSKCC 的研究报道，在病理分期为 T3 或 T4 期联合邻近脏器切除的肾细胞癌患者中，约 1/4 患者存在淋巴结转移，绝大多数患者切缘阴性（36%切缘阳性）。切缘阳性患者的生存时间明显缩短。全组患者的中位生存时间为 11.7 个月。Capitanio 回顾性分析 SEER 数据库中临床分期为 T4N0~2M0 的肾细胞癌，246 例接受手术，64 例未接受手术。手术组的患者中位生存时间为 48 个月，而未手术组患者的中位生存时间为 6 个月。手术组中 125 例病理分期 T4N0 的患者，10 年肿瘤特异性死亡率为 40%。然而在淋巴结转移的患者中，并未见到明显获益。在处理临床 T4 期肾细胞癌患者时，由于涉及邻近脏器的切除与重建，因此多学科协作治疗十分重要。综上所述，对于临床 T4N0M0 的肾细胞癌患者，如果条件允许，积极手术可能会给患者带来明显获益。

（二）介入治疗。

1. 栓塞治疗

（1）肾动脉栓塞：肾动脉栓塞术可用于肾肿瘤的姑息性治疗，以缓解临床症状、提高生存质量。

1) 适应证：①肾肿瘤所致疼痛；②肾肿瘤相关出血性事件，如肾肿瘤破裂或肾部分切除术后出血、血尿等；③部分巨大、富血供肾脏肿瘤的外科术前栓塞：由于其对延长患者生存时间、减少术中出血及降低术后并发症等方面获益尚不明确，因此不推荐常规使用。

2) 禁忌证: ①无法纠正的凝血功能障碍; ②严重感染; ③外周血白细胞和血小板显著减少(非绝对禁忌, 如脾功能亢进者): 白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$, 血小板 $<50 \times 10^9/L$; ④严重肾功能障碍。

3) 操作程序要点: ①肾动脉造影, 通常采用 Seldinger 方法, 经皮穿刺股动脉或桡动脉插管, 导管置于肾动脉行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 必要时可行肾上腺动脉造影, 寻找侧支供血。②仔细分析造影表现, 明确肿瘤的部位、大小、数目以及供血动脉。③对肿瘤供血动脉进行栓塞。对于肾部分切除术后的出血, 应尽量超选择至相关血管进行栓塞, 注意保留正常肾单位。

4) 术后并发症: 栓塞后综合征, 是肾动脉栓塞术后最常见不良反应, 主要表现为发热、疼痛、恶心和呕吐等。发生原因是肾动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死, 经对症治疗后大多数患者多可完全恢复。

(2) 肺转移灶栓塞: 肺是肾肿瘤最常见的转移部位, 部分肾肿瘤患者以咯血为首发症状。支气管动脉栓塞术可用于治疗肺转移灶, 防治肺转移灶相关并发症, 提高生存质量。

1) 适应证: ①肺转移灶所致疼痛, 如胸膜转移等; ②肺转移灶所致呼吸困难, 如气道受压狭窄; ③肺转移灶相关出血性事件, 如咯血、血胸等。

2) 禁忌证: ①无法纠正的凝血功能障碍; ②严重感染; ③外周血白细胞和血小板显著减少(非绝对禁忌, 如脾功能

亢进者): 白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$, 血小板 $< 50 \times 10^9/L$; ④严重肾功能障碍。

3) 操作程序要点: ①支气管动脉造影, 通常采用 Seldinger 方法, 经皮穿刺股动脉或桡动脉插管, 导管置于支气管动脉行 DSA, 贴临或位于胸膜者必要时可行肋间动脉等造影, 寻找侧支供血。②仔细分析造影表现, 明确肿瘤的部位、大小、数目以及供血动脉。③超选择至肿瘤供血动脉进行栓塞, 注意避开脊髓动脉。④转移性非透明细胞癌, 可考虑支气管动脉化疗栓塞术。

4) 术后并发症: 栓塞后综合征, 是支气管动脉栓塞术后最常见不良反应, 主要表现为发热、疼痛、咳嗽、咯血等。发生原因是栓塞后引起局部组织缺血、坏死, 经对症治疗后大多数患者可以完全恢复。

(3) 肝转移灶栓塞: 肝脏也是肾肿瘤的常见转移部位之一。选择性肝动脉栓塞术可用于治疗肝转移灶, 防止肝功能恶化, 提高生存质量。

1) 禁忌证: ①无法纠正的凝血功能障碍; ②严重感染; ③外周血白细胞和血小板显著减少 (非绝对禁忌, 如脾功能亢进者): 白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$, 血小板 $< 50 \times 10^9/L$; ④严重肾功能障碍; ⑤严重肝功能障碍 (Child-Pugh C 级), 包括黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征。

2) 操作程序要点: ①肝动脉造影, 通常采用 Seldinger 方法, 经皮穿刺股动脉插管, 导管置于腹腔干或肝总动脉行

DSA，造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期；应做肠系膜上动脉造影、注意寻找侧支供血。②仔细分析造影表现，明确肿瘤的部位、大小、数目以及供血动脉。③肝动脉栓塞：超选择至肿瘤供血动脉进行栓塞。④转移性非透明细胞癌，可考虑肝动脉化疗栓塞术。

3) 术后并发症：栓塞后综合征，是肝动脉栓塞术后最常见不良反应，主要表现为发热、疼痛、恶心、呕吐、一过性肝功能异常等。发生原因是肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死，经对症治疗后大多数患者可以完全恢复。

2. 消融治疗

近年来广泛应用的消融治疗，使一些不接受或不耐受手术切除的肾细胞癌患者亦可获得根治的机会。

消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位，局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的一类治疗手段。肾肿瘤及寡转移灶的消融手段主要包括射频消融和冷冻消融。消融治疗最常用超声引导，具有方便、实时、高效的特点。CT及MRI结合多模态影像系统可用于观察超声无法探及的病灶。CT及MRI引导技术还可应用于肺、肝脏、肾上腺、骨等转移灶的消融等。

(1) 射频消融：射频消融的路径通常分为经皮消融和经腹腔镜消融，在T1a期肾肿瘤患者中，二者术后并发症发生率、复发率及肿瘤特异性生存率没有差异。有研究显示，在T1a期肾肿瘤患者中，射频消融与部分肾切除术相比较，

二者总生存率及肿瘤特异性生存率均没有差异，射频消融的并发症发生率及输血率均低于部分肾切除术，射频消融的局部复发率高于部分肾切除术但二者远处转移率没有差异。

(2) 冷冻消融：冷冻消融的路径通常分为经皮消融和经腹腔镜消融，二者总生存率、肿瘤特异性生存率、无复发生存率及并发症发生率没有差异。冷冻消融与部分肾切除术相比较，部分研究显示二者总生存率、肿瘤特异性生存率、无复发生存率、无病生存率、局部复发率及远处转移率没有差异，部分研究显示在以上指标中部分肾切除术优于冷冻消融。

消融治疗适应证：①T1a 期中，高龄或伴有合并症者；②复发或IV期中不可切除者，在系统治疗基础上可联合寡转移灶消融术；③不接受或不耐受外科手术者；④需尽可能保留肾单位者；⑤肾功能不全者；⑥存在全身麻醉禁忌者。

消融治疗禁忌证：①无法纠正的凝血功能障碍；②严重感染；③外周血白细胞和血小板显著减少（非绝对禁忌，如脾功能亢进者）：白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ ，血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 。

操作程序要点：①消融前需穿刺活检，为后续治疗及随访提供支撑；②治疗前应该全面而充分地评估肿瘤的大小、位置、数目等；要注意肿瘤与邻近器官的关系，制定合理的穿刺路径及消融范围，在保证安全的前提下，达到足够的安全范围；③根据肿瘤的大小、位置，选择适合的影像引导技术（超声或CT）和消融手段（射频或冷冻）；④消融范围应

包括 5mm 的癌旁组织，以获得“安全边缘”，彻底杀灭肿瘤，对于边界不清晰、形状不规则的浸润型癌或转移癌灶，在邻近组织及结构条件许可的情况下，建议适当扩大消融范围。

术后并发症：发热、疼痛、出血、感染等，大部分为轻度。经对症治疗后大多数患者可以完全恢复。

(3) 其他技术：其他肾脏肿瘤消融治疗方法主要包括：微波消融、高强度超声聚焦消融、不可逆电穿孔及高低温复合式消融等。以上方法在肾细胞癌的消融治疗中也得到了逐步应用。

(三) 主动监测。

主动监测 (Active surveillance, AS) 是指通过定期进行腹部影像学检查，监测肾肿瘤的大小变化，在随诊期间一旦出现肿瘤进展则接受延迟的干预治疗。等待观察与主动监测不同，是指患者具有较严重的合并症，不适合主动治疗，等待观察直到出现相关症状再对症处理，不需要定期影像学检查。

一项针对小肾肿瘤 (small renal masses, SRMs, 肿瘤最大径 $\leq 4\text{cm}$) 的多中心前瞻性注册研究 DISSRM (Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses) 显示主动监测与主动治疗相比，小肾肿瘤患者的 2 年总生存率相似，分别为 98% 和 96%；5 年总生存率主动监测组略低，分别为 92% 和 75% ($P=0.06$)；7 年总生存率主动监测组较差，分别为 91.7% 和 65.9% ($P=0.01$)。但在肿瘤特异性生存率方

面，主动监测与主动治疗相比在 5 年（99%对 100%， $P=0.3$ ）及 7 年（99%对 100%， $P=0.5$ ）均没有差异。AS 组患者的年龄更大，ECOG 评分更差，合并症更严重，肿瘤更小，多发及双肾肿瘤比例更高。

对于大多数 SRMs 中的高龄及合并症多的患者来说，手术麻醉及其他合并症所带来的风险，往往高于肿瘤本身。前瞻性研究显示：AS 组 SRMs 患者的 5 年总生存率 53%~ 90%，5 年肿瘤特异性死亡率 0.2%~ 1.9%，5 年无进展生存率 97%~ 99%。AS 是老年或体弱 SRMs 患者的可行选择。美国泌尿外科学会在 2009 年发布的关于 T1 期肾肿瘤诊疗指南中便提出 AS 可作为存在高危手术因素及合并症者的治疗方案。2017 年美国临床肿瘤学会推荐 AS 可作为存在高危因素及预期寿命不佳 SRMs 患者的首选治疗方案，并明确了其适用范围，绝对适应证：存在较高手术麻醉风险或预期寿命<5 年；相对适应证：如治疗可致终末期肾病风险，SRM<1cm 或预期寿命<10 年。但对于年轻无合并其他疾病 SRMs 的患者不主张行长期 AS。

（四）药物治疗。

自 2005 年索拉非尼被批准用于转移性肾细胞癌的治疗以来，转移性肾细胞癌的治疗进入了靶向治疗时代。至今美国食品药品监督管理局已先后批准了十余种药物及方案用于转移性肾细胞癌的治疗。这些药物从作用机制方面主要分为：

①抗血管内皮生长因子或血管内皮生长因子受体（vascular

endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR) 途径, 主要包括舒尼替尼、培唑帕尼、索拉非尼、阿昔替尼、卡博替尼、仑伐替尼、贝伐珠单抗等; ②抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径: 包括依维莫司和替西罗莫司; ③免疫检查点抑制剂: 包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗及伊匹木单抗; ④其他: 包括细胞因子[白介素-2 和 α 干扰素 (interferon- α , IFN- α)]及化疗(吉西他滨和多柔比星)。化疗主要作为具有肉瘤样分化的转移性肾细胞癌患者的治疗。

联合用药方案主要包括帕博利珠单抗联合阿昔替尼、帕博利珠单抗联合仑伐替尼、纳武利尤单抗联合卡博替尼、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(适用于中-高风险晚期透明细胞为主型肾细胞癌)、阿维鲁单抗联合阿昔替尼、仑伐替尼联合依维莫司(适用于晚期透明细胞为主型肾细胞癌的二线治疗)、贝伐珠单抗+厄洛替尼(适用于部分进展性乳头状肾细胞癌, 包括遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌患者)、贝伐珠单抗+依维莫司(适用于部分进展性乳头状肾细胞癌, 包括遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌患者)等。

目前国内已批准用于晚期肾细胞癌治疗的药物包括培唑帕尼、舒尼替尼、阿昔替尼、索拉非尼、依维莫司、白介素-2、IFN- α 等。

推荐对骨转移和肌酐清除率 $\geq 30\text{ml/min}$ 的患者使用双

膦酸盐或 RANK 配体抑制剂。

（五）中医中药治疗。

中医药有助于促进肾细胞癌术后机体功能恢复，减少免疫治疗及靶向药物治疗的毒副反应，缓解患者症状，改善患者生活质量，可能延长生存时间，可以作为肾细胞癌治疗的手段之一，可单独应用或与其他抗肿瘤药物联合应用。

我国药监部门曾经批准的治疗肾细胞癌的现代中药制剂不多，治疗适应证多针对多种肿瘤，其中也包括治疗肾细胞癌，但是这些药物已上市多年，早期的实验和临床研究比较薄弱，尚缺乏高级别的循证医学证据加以充分支持，需要积极进行深入研究。

除了这些上市的中成药外，遵从中医辨证论治原则采用中药复方治疗是中医最常用的方法之一，可根据患者个体差异，开展个体化治疗，具有一定优势；在减轻肿瘤相关并发症，改善患者生活质量，延长患者生存方面有一定的疗效。

（六）放疗。

肾细胞癌是一种对常规放疗不敏感的肿瘤，以往针对高危肾细胞癌术后放疗的临床研究显示辅助放疗没有生存获益，因此不建议根治术后做辅助性放疗。

放疗主要用于肾细胞癌的姑息治疗，如对局部瘤床复发、区域或远处淋巴结转移、骨骼、脑或肺转移患者做姑息放疗，达到缓解疼痛、改善生存质量的目的。

近 10 多年来放疗技术迅速发展，在一些回顾性和临床

I 期或 II 期的研究中，应用立体定向放射治疗（Stereotactic body radiation therapy, SBRT, 即单次大剂量照射 1 次或数次的分割照射模式）技术逐渐用于治疗肾细胞癌。回顾性分析显示：SBRT 可以取得优于常规放疗的治疗效果。在一些回顾性和临床 I 期或 II 期的研究中，SBRT 取得了很好的近期局控率，并具有良好的治疗安全性。近两年，有几项 SBRT 联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肾细胞癌的研究显示了较高的有效率及局部控制率，但报道的病例数均较少，且缺乏长期随访的结果。目前尚无随机分组研究证明 SBRT 疗效优于常规分割放疗或其他局部治疗手段。所以 SBRT 只能在有精准放疗技术支持的和具备丰富放疗经验的医生及物理师的医疗中心，作为可供选择的一种肾细胞癌姑息治疗的手段，或开展相关的临床研究。

（七）靶向药物常见不良反应及处理。

1. 高血压

是靶向药物治疗最常见的毒性反应之一，为 VEGF/VEGFR 抑制剂类药物共同的不良反应（表 9）。文献报道 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂类药物治疗相关高血压的发生率为 24%~40%，其中 8%~16% 的患者为 III 级以上高血压。国内报道的发生率与国外类似，所有级别高血压的发生率为 15%~37%。开始靶向治疗前应评估基线血压，对于原有高血压的患治疗期间目标血压应控制在 140/90mmHg 以下。当高血压达到 II 级以上或 I 级伴有症状时，必须用药物控制。降压药物最好选择血

管紧张素转换酶抑制剂。避免应用抑制 CYP3A4 的钙离子拮抗剂，以免产生药物间相互作用，如果需要与影响 CYP3A4 的药物同时给药，则应考虑调整药物剂量。在治疗间隔期，要暂停或降低降压药剂量并严密监测血压。

表 9 肾细胞癌靶向治疗药物相关高血压分级

严重程度分级	临床特征
I 级	高血压前期(收缩压 120 ~ 139mmHg, 或舒张压 80 ~ 89mmHg。 第一阶段高血压(收缩压 140 ~ 159mmHg, 或舒张压 90 ~ 99mmHg); 需要医学干预; 复发或持续性 (>24 小时) 高血压, 伴有症状的舒张压升高>20mmHg, 或血压>140 / 90mmHg (既往血压正常者); 需要单药治疗。
II 级	第二阶段高血压(收缩压 ≥ 160mmHg, 舒张压 ≥ 100mmHg), 需要医学干预, 需要多种药物治疗。
III 级	危及生命(如高血压危象), 需紧急治疗。
IV 级	死亡。

注: 分级标准采用美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE 4.0);
1mmHg=0.133kPa。

2. 血液学毒性

晚期肾细胞癌靶向治疗常见的血液学毒性为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血(表 10)。舒尼替尼引起的血液学毒性的发生率较高, 也是导致中国患者减量或停药的主要原因。治疗前和治疗期间需定期监测血常规, 注意感染症状。

若中性粒细胞减少 \geq I 级，应给予升白细胞药物直至升至正常水平为止。对于血小板减少，可采取常规升血小板治疗。患者出现头晕、视物模糊、气促或其他贫血症状时应予以重视，必要时给予维生素 B12 和铁剂。出现 I 级以上血液学毒性时需减少靶向药物剂量。III/IV 级血液学毒性应停药，直至血液学毒性降低至基线水平后再重新开始治疗。若患者在常规治疗期间 III / IV 级血液学毒性迅速恢复，则无需调整剂量，但需密切监测，同时可考虑调整给药方案。

表 10 肾细胞癌靶向治疗的血液学毒性分级

严重程度分级	中性粒细胞计数减少	血小板计数减少	贫血
I 级	$1.5 \times 10^9/L$ 至正常值下限	$75 \times 10^9/L$ 至正常值下限	血红蛋白 $100g/L$ 至正常值下限
II 级	$1.0 \times 10^9 \sim 1.5 \times 10^9/L$	$50 \times 10^9 \sim 75 \times 10^9/L$	血红蛋白 80 至 $100g/L$
III 级	$0.5 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^9/L$	$25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$	血红蛋白 $<80 g/L$
IV 级	$<0.5 \times 10^9/L$	$<25 \times 10^9/L$	危及生命，需要紧急治疗
V 级	-	-	死亡

3. 手足综合征与皮肤毒性

手足综合征（hand-foot syndrome, HFS）通常表现为双侧掌跖皮疹，伴疼痛和感觉迟钝，受机械牵拉的部位易出

现过度角化、红斑和脱屑（表 11）。文献报道索拉非尼引起的 HFS 发生率较高，所有分级 HFS 的发生率为 51.0%， \geq III 级的 HFS 发生率为 16.1%。中国患者的手足皮肤反应更为常见，文献报道所有级别 HFS 发生率为 55%~68%。皮肤毒性的临床表现为干皮、皮疹、瘙痒、水疱、蜕皮、皮肤角质局部增厚，或脂溢性皮炎伴皮肤松垂。通常出现于治疗开始后 3~8 周。在靶向治疗中，所有分级皮疹的发生率为 13%~37%，III 级以上症状为 0.1%~4.0%治疗前检查手掌和足底，排除原有的皮肤角化区域。症状出现时应立即干预，可采用含有 10% 尿素组分的油膏或乳液；如果出现过度角化，则使用含有 35%~40%尿素的油膏进行去角质治疗。出现 II 级以上的症状可使用含 0.05%氯倍他索软膏；若伴有疼痛，可使用局部镇痛药如 2%利多卡因。若出现严重症状，建议请皮肤科会诊。当发生 II 级以上的 HFS 时，可以考虑中断给药，直至症状严重程度缓解至低于 I 级，减量或以相同的剂量重新开始治疗。

表 11 肾细胞癌靶向治疗的手足综合征与皮肤毒性分级

严重程度分级	手足综合征	皮疹
I 级	无痛性轻微皮肤改变或皮肤炎症（如红斑、水肿、角化过度）	斑疹、丘疹或红斑，不伴有其他症状
II 级	痛性皮肤改变（如剥落、水疱、出血、水肿、角化过度），影响日常生活活动	斑疹、丘疹或红斑，不伴有其他症状，局部脱屑及皮损，累及<50%体表面积
III 级	重度皮肤改变（剥落、水疱、出血、水肿、角化过度）伴疼痛、影响个人日常生活活动。	全身性的红皮疹、斑疹、丘疹或疱疹、脱屑及皮损，累及>50%体表面积
IV 级	-	全身性的剥脱性、溃疡性或水疱性皮炎
V 级	-	死亡

注：手足综合征分级标准采用美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE 4.0），皮疹分级标准采用 NCI-CTCAE 3.0。

4. 胃肠道不良反应

常见腹泻、恶心和呕吐（表 12），轻度腹泻可以补充电解质，发生重度腹泻应静脉输液和补充电解质，同时可用洛哌丁胺、地芬诺酯等药物。服用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂可能有利于预防和恶心症状相似的消化不良，但患者在使用阿昔替尼时应避免服用。止吐治疗建议使用多巴胺拮抗剂，如甲氧氯普胺或阿立必利。胃肠道不良反应与饮食习惯

有关，建议患者少量多餐，保证足够量的液体摄入，清淡饮食，忌辛辣，避免使用泻药，避免使用高渗食物添加剂。对于 I 级和 II 级胃肠道不良反应通常无需调整靶向药物剂量；在出现 III 级和 IV 级不良反应时，应减量或停药。

表 12 肾细胞癌靶向治疗的胃肠道不良反应分级

严重程度分级	腹泻	恶心	呕吐
I 级	大便次数比基线增加 <4 次/天，与基线相比，造瘘口排除物轻度增加。	食欲下降、饮食习惯无改变。	24 小时内发作 1~2 次，间隔 5min。
II 级	大便次数比基线增加 4~6 次/天，静脉补液小于 24 小时，与基线相比，造瘘口排除物中度增加。	经口摄食减少，体重无明显下降、脱水或营养不良。	24 小时内发作 3~5 次，间隔 5 分钟。
III 级	大便次数比基线增加 7 次/天，大便失禁，需要住院治疗。与基线相比，造瘘口排除物重度增加，影响患者个人日常生活活动。	经口摄入能够量和水分不足，需要鼻饲、全肠外营养或者入院。	24 小时内发作 >6 次，间隔 5 分钟，需要鼻饲、全肠外营养或者入院。
IV 级	危及生命，需要紧急治疗。	-	危及生命，需要紧急治疗。
V 级	死亡	-	死亡

注：分级标准采用美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE 4.0)。

5. 甲状腺功能减退

使用 VEGFR 抑制剂治疗的晚期肾细胞癌患者中有 12%~19% 出现不同程度的甲状腺功能减退 (表 13), 且发生率随治疗时间的延长而逐渐增加。国内研究结果显示甲状腺功能减退的发生率略高于西方人群, 为 14.0%~24.9%。部分患者可能发生暂时性的甲状腺功能亢进, 一般无需干预, 在随后的治疗中大部分会发展为甲状腺功能减退。肾细胞癌靶向治疗的甲状腺功能减退分级见表 5。在治疗初始时对患者进行甲状腺功能检查, 并且在靶向治疗期间密切监测甲状腺素及促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)。不伴症状的 TSH 轻度升高, 只需继续监测即可。TSH>10 mU/L 或者出现甲状腺功能减退临床症状的患者, 需用甲状腺激素替代治疗。大多数情况下, 甲状腺激素替代治疗可有效控制症状, 不需要暂停靶向药物治疗或调整剂量。

表 13 肾细胞癌靶向治疗的甲状腺功能减退分级

严重程度分级	临床特征
I 级	无症状、仅临床检查或诊断所见，无需治疗。
II 级	有症状；影响日常生活活动；甲状腺激素替代治疗。
III 级	严重；影响日常生活活动；需住院治疗。
IV 级	危及生命，需紧急治疗。
V 级	死亡

注：分级标准采用美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE 4.0)。

6. 肝脏毒性

在使用培唑帕尼治疗时，应密切监测肝功能。对于肝功能损害患者，建议应用保肝药物，对于有可能出现肝脏损害的患者，在开始靶向治疗前要针对原发肝脏疾病积极治疗（例如乙型肝炎、肝硬化等）。在治疗期间，若发生谷丙转氨酶上升至 8 倍正常值上限以上时，应及时停药，待恢复至基线水平再恢复治疗；恢复治疗后若再次发生谷丙转氨酶上升至 3 倍正常值上限以上的情况，应永久停药；若并发谷丙转氨酶上升至 3 倍正常值上限以上和胆红素上升至 2 倍正常值上限以上时，应永久停药。

7. 间质性肺病

间质性肺病（interstitial lung disease, ILD）是一组主要累及肺间质、肺泡或细支气管的肺部弥漫性疾病，在二线药物 mTOR 抑制剂治疗中发生率较高，为 19.8%。使用

mTOR 抑制剂治疗期间尤其要注意合并 ILD 和感染的情况，应慎用于双肺多发性转移、肺功能较差、阻塞性肺炎或其他活动性感染患者。开始治疗前，在有呼吸道症状的晚期肾细胞癌患者中应进行评估，并定期监测肺部影像检查及肺功能。较轻的 ILD 无需采取措施，密切监测即可。严重 ILD，应停止靶向药物治疗，并用激素（如甲泼尼龙）冲击治疗。

8. 心脏毒性

VEGFR 抑制剂引起的心脏不良事件发生率为 2%~10%，表现为左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）下降、心肌缺血等。对于无心脏危险因素的患者，应考虑进行基线 LVEF 检测。有心脏危险因素或近期发生过心血管不良事件的患者，应密切监测生命体征和 LVEF。若发生充血性心力衰竭，应暂停靶向治疗；若未发生症状明显的充血性心力衰竭，但 LVEF<50%，或较基线 LVEF 值下降 20%，应减少靶向药物剂量或暂停治疗。既往有长 Q-T 间期病史、服用抗心律失常药物、心动过缓、电解质异常等患者，应定期进行心电图检查和血钾、血镁检测。

（八）局限性肾细胞癌的治疗。

局限性肾细胞癌是指肿瘤局限于肾脏被膜内，包括 TNM 分期为 T1~2N0M0 期，临床分期为 I、II 期的肾细胞癌。随着影像学技术的提高和健康体检的普及，局限性肾细胞癌所占的比例已经超过 50%。越来越多的研究显示在大多数 T1 期，部分 T2 期，甚至部分 T3a 期肾细胞癌中，肾部分切除术与

RN 具有相似的肿瘤学结果，和更好的肾功能保护。

对 T1a 期肾细胞癌患者，在技术允许的情况下均推荐首选 NSS，对于解剖结构复杂难以实行肾部分切除术且对侧肾功能正常者可行 RN。开放手术、腹腔镜或机器人等辅助技术均可用于开展肾部分切除术或 RN。对于不能接受或耐受手术的 T1a 期肿瘤患者可以选择消融治疗，存在高危因素及预期寿命不佳者的可推荐主动监测；对 T1b 期肾细胞癌患者推荐采用 NSS 或 RN，在手术方式的选取上仍旧需要考虑肿瘤的复杂性，如肿瘤大小、位置、深度以及患者的个体差异等。对部分合适的 T2 期肾细胞癌患者也可以选择 NSS，否则接受 RN。

术后辅助治疗：局限性肾细胞癌手术后辅助的放、化疗，免疫治疗及靶向治疗均不能降低肿瘤的复发率和转移率。因此，T1 ~ 2N0M0 期肾细胞癌患者术后以随诊观察为主，可参加临床试验，不常规使用辅助治疗。

（九）局部进展期肾细胞癌的治疗。

局部进展性肾细胞癌是指肿瘤突破肾脏被膜，累及肾周脂肪或肾窦脂肪但仍局限于肾筋膜内，可伴有区域淋巴结转移或/和静脉瘤栓，无远处转移的肾细胞癌，包括 TNM 分期为 T1 ~ 2N1M0/T3N0 ~ 1M0 期的肾细胞癌，临床分期为 III 期。

局部进展性肾细胞癌首选 RN，肾部分切除术仅在技术上可行且有临床需求的特定患者施行。一些回顾性或前瞻性 II 期研究显示 T2 ~ T3 期肾细胞癌行术前新辅助靶向治疗，具

有一定的缩瘤效果，可试用于局部切除困难的 cT3 期肿瘤，但尚缺乏高水平的研究证实。近年来，关于免疫检查点抑制剂单药或联合方案的新辅助治疗研究也开始广泛开展。

根据病变程度和患者的身体状况，选择是否切除区域淋巴结或血管瘤栓。①淋巴结清扫术：局部进展性肾细胞癌患者行区域或扩大淋巴结清扫术，对影像淋巴结阴性者（cN0）只对判定肿瘤的分期有意义，并不提高患者的生存率。而对淋巴结阳性（cN+）的患者，可行淋巴结清扫术，但淋巴结清扫术只对部分患者有益，且清扫的范围仍有争议。②肾静脉或/和腔静脉瘤栓的外科治疗：对于没有远处转移的肾细胞癌合并静脉瘤栓患者，如技术上可行，应争取手术切除患肾及瘤栓。肾细胞癌静脉瘤栓的长度以及瘤栓是否浸润腔静脉壁与患者的预后关系密切。③对于术前影像学或术中探查发现肾上腺肿瘤的患者应一并切除患侧肾上腺。

局部进展性肾细胞癌术后辅助治疗：对于局部进展性肾细胞癌术后尚无标准的辅助治疗方案，首先推荐加入临床试验，否则给予观察随诊。在局限高危的透明细胞肾细胞癌患者，一项随机、双盲，安慰剂对照的 III 期临床研究（S-TRAC trial），入组 615 例高危透明细胞肾细胞癌（III ~ IV 期和/或区域淋巴结转移），服用舒尼替尼（50 mg/d，4/2 方案）或安慰剂持续 1 年。与安慰剂相比，辅助舒尼替尼可以延长局限高危肾透明细胞癌术后患者的无病生存时间（6.8 年 vs. 5.6 年，HR 0.76，P=0.03），但未能改善总生存，同时，患

者需要承担明确的药物相关毒副反应及经济负担。因此，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，可以选择术后辅助维持足量（全剂量）、充分（减少剂量中断）和长时间（至少1年）的舒尼替尼靶向治疗。高危非转移性肾细胞癌术后辅助治疗中国专家共识（2020）指出：现有循证医学证据不支持肾细胞癌术后细胞因子辅助治疗。高危非转移性肾细胞癌术后辅助免疫检查点抑制剂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。

（十）晚期/转移性肾细胞癌的治疗。

晚期/转移性肾细胞癌指肿瘤已突破肾筋膜，伴区域外淋巴结转移或远处转移，包括TNM分期为T4N0~1M0/T1~4N0~1M1期，临床分期为IV期的肾细胞癌。

以全身药物治疗为主，辅以原发灶或转移灶的姑息手术或放疗。转移性肾细胞癌的治疗需全面考虑原发灶及转移灶的情况、肿瘤危险因素评分及患者的体能状况评分，选择恰当的综合治疗方案。

1. 外科治疗

外科手术作为转移性肾细胞癌的辅助性治疗手段，包括原发灶的减瘤手术以及转移灶的姑息性切除，通常需要在全身系统治疗的基础上施行，以期改善临床症状及生存。对于高度选择的患者可通过外科手术获得较长期生存。

（1）肾原发病灶的外科治疗：外科减瘤术应在有效的

全身治疗基础上进行。回顾性研究显示，减瘤性肾切除及转移灶切除在肾细胞癌的靶向治疗时代仍可能带来生存获益。目前实施减瘤性肾切除术较适用于一般情况良好（ECOG 评分 < 2、无或轻微相关症状，转移负荷低、手术能显著降低肿瘤负荷的中度危险因素）的转移性肾细胞癌患者，通常不建议全身治疗前接受减瘤性肾切除。此外，对肾肿瘤引起严重血尿或疼痛的患者，可行姑息性肾切除术或肾动脉栓塞，以缓解症状、提高患者的生存质量。

（2）转移灶的外科治疗：对孤立性转移瘤，若患者的行为状态良好，可手术切除转移灶。肺是肾细胞癌最常见的转移部位，单发肺转移或转移灶位于一叶肺，手术切除可能有助于延长患者的生存时间。骨也是肾细胞癌常见的转移部位，外科手术可用于切除转移灶，或预防和治疗骨相关事件。对原发病灶已切除或可切除，且只有单一骨转移的患者，应进行积极的外科治疗。承重骨伴有骨折风险的患者首选外科治疗，应进行预防性内固定，避免骨相关事件的出现。已出现病理性骨折或脊髓的压迫症状的患者，若预计患者存活期 > 3 个月、体能状态良好、手术能改善生活质量，也应行手术治疗。转移灶切除应在有效全身治疗的基础上进行，有利因素包括肾切除至转移灶发现 ≥ 1 年、单发转移、转移灶能完全切除、单纯肺转移、年龄 ≤ 60 岁。

2. 系统治疗

（1）临床试验：推荐参加临床试验仍是晚期肾细胞癌

的患者的优先选项。

(2) 透明细胞为主型肾细胞癌的系统治疗：见表 14。

1) 透明细胞为主型肾细胞癌的一线治疗：

①帕博丽珠单抗联合阿昔替尼：帕博丽珠单抗是一种结合于程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 的单克隆抗体。阿昔替尼为新一代 VEGFR1~3 的受体多靶点酪氨酸激酶抑制剂。随机、对照 III 期研究 KEYNOTE426 评估了帕博利珠单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼一线治疗转移性肾透明细胞癌的疗效和安全性。入组 861 例患者，随机分为帕博利珠单抗 (200mg, 静脉滴注, 每 3 周 1 次) 联合阿昔替尼 (5mg, 口服, 每天 2 次) (432 例) 和舒尼替尼组 (50mg, 口服, 每天 1 次, 给药 4 周/停药 2 周) (429 例)。与舒尼替尼相比, 帕博利珠单抗联合阿昔替尼显著改善了患者的总生存时间 (HR=0.53, 95% CI 0.38~0.74, P<0.0001)、中位无进展生存时间 (15.1 vs. 11.1 个月, HR=0.69, 95% CI 0.57~0.84, P=0.0001) 及客观缓解率 (59.3% vs. 35.7%, P<0.0001)。帕博利珠单抗联合阿昔替尼在所有亚组中都观察到良好的疗效, 包括 IMDC 风险组和程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达亚组。治疗相关的 3~5 级不良事件发生率, 帕博利珠单抗联合阿昔替尼组为 62.9%, 舒尼替尼组为 58.1%。

②帕博丽珠单抗联合仑伐替尼：仑伐替尼是受体酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制 VEGFR1 (FLT1)、VEGFR2 (KDR)、VEGFR3

(FLT4)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1~4、血小板源性的生长因子受体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) α 、KIT 及 RET, 这些激酶除了发挥正常的细胞功能外, 还参与到病理血管的生成、肿瘤的生长及进展。

随机、对照、III期临床研究 KEYNOTE581/CLEAR (Study 307) 纳入 1069 例未经治疗的晚期肾透明细胞癌患者, 按 1:1:1 比例随机分配接受仑伐替尼 (20mg, 口服, 每天 1 次) + 帕博利珠单抗 (200mg, 静脉滴注, 每 3 周 1 次) 或仑伐替尼 (18mg, 口服, 每天 1 次) + 依维莫司 (5mg, 口服, 每天 1 次) 或舒尼替尼 (50mg, 口服, 每天 1 次, 给药 4 周/停药 2 周)。结果显示, 与舒尼替尼组相比, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组显著延长中位无进展生存 (23.9 vs. 9.2 个月, HR=0.39, 95% CI 0.32~0.49, P<0.001); 不论患者 PD-L1 表达水平, IMDC 风险分层, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗均能带来显著的无进展生存时间获益。中位总生存时间均未达到, 但与舒尼替尼组相比, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组延长总生存时间 (HR=0.66, 95% CI 0.49~0.88, P=0.005)。仑伐替尼联合帕博利珠单抗组有更高的客观缓解率 (71.0% vs. 36.1%) 及更高的完全缓解率 (16.1% vs. 4.2%)。≥3 级治疗相关不良反应分别为 71.6% 和 58.8%。

③纳武利尤单抗联合卡博替尼: 纳武利尤单抗是一种抗 PD-1 的单克隆抗体。卡博替尼是针对 VEGFR、MET、AXL 等靶

点的口服小分子激酶抑制剂。随机、开放、III期临床研究 Checkmate 9ER 评估了纳武利尤单抗联合卡博替尼对比舒尼替尼一线治疗转移性肾透明细胞癌的疗效和安全性。入组 651 例患者，随机分为纳武利尤单抗（240mg，静脉滴注，每 2 周 1 次）联合卡博替尼（40mg，口服，每天 1 次）组（323 例）和舒尼替尼（50mg，口服，每天 1 次，给药 4 周/停药 2 周）组（328 例）。与舒尼替尼相比，纳武利尤单抗联合卡博替尼显著改善了患者的中位无进展生存时间（17.0 vs. 8.3 个月，HR=0.52，95% CI 0.43~0.64，P<0.0001）、中位总生存时间（NR vs. 29.5 个月，HR=0.66，95% CI 0.50~0.87，P=0.0034）及客观缓解率（54.8% vs. 28.4%）。

④纳武利尤单抗联合伊匹木单抗：伊匹木单抗是一种人类的细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（Cytotoxic T lymphocyte antigen 4，CTLA-4）的阻断抗体。CheckMate214 研究是一项多中心随机对照 III 期临床研究，评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗对比舒尼替尼一线治疗晚期/转移性中高危肾细胞癌（1082 例）的效果。结果显示在 IMDC 中高危晚期肾细胞癌的一线治疗中，联合治疗组与舒尼替尼组在客观缓解率（42% vs. 27%，P<0.001）及中位总生存时间（未达到 vs. 26 个月，P<0.001）方面均有明显获益。基于此研究结果，2018 年 4 月美国食品药品监督管理局批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为 IMDC 中高危晚期肾细胞癌的标准一线治疗。

⑤培唑帕尼：培唑帕尼是一种能抑制 VEGFR1、VEGFR2、

VEGFR3、PDGFR、FGFR1、FGFR3、KIT、白介素-2 受体可诱导 T 细胞激酶、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶、穿膜糖蛋白受体酪氨酸激酶的多酪氨酸激酶抑制剂。

培唑帕尼治疗转移性肾细胞癌的临床数据来源于其国际多中心 III 期临床研究，结果显示培唑帕尼的中位无进展生存时间为 11.1 个月，客观缓解率为 30%，显著优于安慰剂对照组，最终生存分析显示中位总生存时间为 22.6 个月。另外一项培唑帕尼与舒尼替尼对照用于转移性肾细胞癌一线治疗的国际多中心 III 期临床研究（COMPARZ 研究），国内多家中心参与了该临床试验，独立评估显示培唑帕尼与舒尼替尼的中位无进展生存时间分别为 8.4 与 9.5 个月，统计学达到非劣效，次要研究终点方面：客观缓解率分别为 31% 与 25%，中位生存时间分别为 28.4 与 29.3 个月，生活质量评分培唑帕尼优于舒尼替尼。该研究共纳入包含中国受试者在内共计 367 例的亚洲患者，亚组分析显示亚洲患者培唑帕尼治疗组中位无进展生存时间为 8.4 个月，与欧美人群无显著性差异。

培唑帕尼推荐剂量：800mg 口服，每天 1 次，不和食物同服（至少在进餐前 1 小时或后 2 小时）。剂量调整：基线中度肝损伤口服 200mg 每天 1 次。严重肝损伤患者不建议使用。

⑥舒尼替尼：舒尼替尼是多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，主要作用靶点为 VEGFR1 ~ 2、PDGFR α 、PDGFR β 、c-KIT 以

及 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3), 具有抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖的作用。

2007 年 the New England Journal of Medicine 报道舒尼替尼与 TNF- α 1:1 对比一线治疗转移性肾透明细胞癌 III 期临床研究, 共入组 750 例患者, 90% 患者为 MSKCC 中低度风险, 中位无进展生存时间分别为 11 个月和 5 个月(HR 0.42, 95% CI 0.32 ~ 0.54, $P < 0.001$), 客观缓解率分别为 31% 和 6% ($P < 0.001$), 中位生存时间分别为 26.4 个月和 21.8 个月 ($P = 0.051$)。从而奠定了舒尼替尼一线治疗肾透明细胞癌的地位。舒尼替尼一线治疗中国转移性肾细胞癌患者的多中心 IV 期临床研究结果显示客观有效率为 31.1%, 其中位无进展生存时间为 14.2 个月, 中位总生存时间为 30.7 个月。

基于上述临床数据, 推荐舒尼替尼用于晚期透明细胞型肾细胞癌的一线治疗, 用法为: 50mg, 每天 1 次口服, 4/2 方案(服药 4 周, 停药 2 周)给药。考虑舒尼替尼 4/2 给药方案血液学毒性不良反应发生率高, 可选择 2/1 方案(服药 2 周, 停药 1 周), 耐受性提高, 疗效未受影响。

⑦阿昔替尼: 2013 年 the Lancet 报道随机对照 III 期临床研究, 288 例患者按照阿昔替尼与索拉非尼 2:1 入组一线治疗晚期肾透明细胞癌, 中位无进展生存时间分别为 10.1 和 6.5 个月(HR 0.77, 95% CI 0.56 ~ 1.05)。尽管无进展生存时间延长了 3.6 个月, 由于入组例数偏少, 统计学无显著差异, 但仍表现出阿昔替尼一线治疗肾透明细胞癌的有效

性。基于临床研究数据，推荐阿昔替尼可以作为晚期肾透明细胞癌患者的一线治疗，具体用法为 5mg，每天 2 次。

⑧卡博替尼：一项 II 期多中心随机研究（CABOSUN）比较了卡博替尼和舒尼替尼一线治疗中危或高危（Heng 氏评分）肾透明细胞癌患者的疗效。157 例患者按照 1:1 的比例随机接受一线卡博替尼（60mg，每天 1 次）或者舒尼替尼（50mg，4/2 方案）治疗，结果显示卡博替尼组无进展生存时间显著优于舒尼替尼治疗组，两组中位无进展生存时间分别为 8.2 与 5.6 个月（ $P = 0.012$ ），客观缓解率分别为 46% 和 18%，总生存时间分别为 30.3 与 21.8 个月。

基于国外临床研究数据，推荐卡博替尼可以作为中高危晚期肾透明细胞癌患者的一线治疗，具体用法为 60mg，每天 1 次。

⑨替西罗莫司：替西罗莫司为 mTOR 抑制剂，除了通过抑制 mTOR 信号抗肿瘤作用，还具有抑制血管生成作用，主要抑制缺氧诱导因子 HIF-1 的转录，减少对血管相关生长因子如 VEGF/PDGF/转化生长因子等的刺激，从而达到抑制肿瘤血管生成的作用。

替西罗莫司一线治疗转移性肾细胞癌的 III 期临床数据来自国际多中心随机对照 III 期临床研究（ARCC 研究），入组患者均为预后评分为高危的患者，结果显示替西罗莫司单药治疗的中位总生存时间为 10.9 个月，中位无进展生存时间为 5.5 个月，明显优于 IFN- α 治疗组。一项替西罗莫司治疗

亚洲人群非随机单臂开放性 II 期临床研究，入组了中国、日本及韩国 82 例转移性肾细胞癌患者，结果显示临床获益率为 48%，客观有效率为 11%，中位无进展生存时间为 7.3 个月。

替西罗莫司未在中国批准上市，但基于上述临床数据，推荐替西罗莫司可以用于晚期透明细胞型肾细胞癌高危患者的一线治疗，用法为：25mg，每周 1 次。

⑩细胞因子治疗：细胞因子治疗多集中于早年的研究，主要为 IFN- α 和白介素-2。2002 年 JCO 报道经 IFN- α 治疗的 463 例晚期肾细胞癌患者的回顾性分析，中位生存时间 13 个月，中位进展时间为 4.7 个月，其中高危、中危和低危患者生存时间分别为 5 个月、14 个月和 30 个月。2003 年 Cancer 报道了 173 例转移性肾细胞癌患者经白介素-2 为基础治疗的回顾性分析，中位生存时间 13 个月，1 年、3 年和 5 年生存率分别为 92%、61%和 41%。目前细胞因子一般不作为一线首选治疗。

结合我国具体情况，认为对于不能接受靶向药物治疗的转移性肾透明细胞癌患者，可以推荐细胞因子治疗作为替代治疗，其中大剂量白介素-2 可以用于一般情况较好，心肺功能正常的转移性肾透明细胞患者治疗，用法为：1800 万 IU/d 皮下注射、每周 5 天、用药 1 周，900 万 IU 每 12 小时 1 次、第 1~2 天，900 万 IU 每天 1 次、第 3~5 天，用药 3 周，休 1 周后重复。但高剂量白介素-2 治疗，严重不良反应发生率

高，需严密监测。IFN- α 的用法为：每次 900 万 IU，皮下注射，3 次/周，共 12 周。

2) 透明细胞为主型肾细胞癌的后续治疗

①阿昔替尼：2011 年 the Lancet 报道随机对照 III 期临床研究 (AXIS 研究)，针对一线治疗失败 (绝大部分为细胞因子或舒尼替尼) 的晚期肾细胞癌二线治疗，共 723 例患者按照 1:1 分别接受阿昔替尼和索拉非尼治疗，中位无进展生存时间分别为 6.7 个月和 4.7 个月 (HR 0.665, 95% CI 0.544 ~ 0.812, $P < 0.0001$)，有效率分别为 19% 和 9% ($P = 0.0001$)，一线为细胞因子治疗的中位无进展生存时间分别为 12.1 个月和 6.5 个月 ($P < 0.0001$)，一线为舒尼替尼的中位无进展生存时间分别为 4.8 个月和 3.4 个月 ($P = 0.01$)，中位生存时间分别为 20.1 个月和 19.3 个月。一项亚洲转移性肾细胞癌患者二线接受阿昔替尼治疗的注册临床研究，其中大部分为中国患者，结果显示阿昔替尼中位无进展生存时间为 6.5 个月，客观有效率为 23.7%。亚组分析显示既往接受舒尼替尼治疗患者二线接受阿昔替尼的中位无进展生存时间时间为 4.7 个月。基于上述临床试验结果，推荐阿昔替尼作为转移性肾细胞癌的二线治疗，具体用法为阿昔替尼 5mg，每天 2 次。

②依维莫司：依维莫司为口服给药的 mTOR 抑制剂，其用于转移性肾细胞癌的临床数据主要来自于 2008 年 the Lancet 报道的一项国际性多中心随机对照 III 期临床研究

(RECORD-1 研究)。经舒尼替尼或索拉非尼治疗后进展的晚期肾细胞癌患者按照 2:1 比例分别依维莫司和安慰剂治疗, 最终统计中位无进展生存时间分别为 4.9 个月和 1.9 个月 (HR, 0.33; P <0.001), 安慰剂组患者进展后有 80%交叉到依维莫司组, 故两组中位生存时间无明显差异, 分别为 14.8 个月和 14.4 个月。依维莫司常见的不良反应为胃炎、皮疹和乏力。一项国内患者接受依维莫司治疗的多中心注册临床研究 (L2101 研究), 证实了依维莫司作为 TKI 治疗失败后二线靶向治疗的疗效及安全性, 疾病控制率 61%, 中位无进展生存时间为 6.9 个月, 临床获益率为 66%, 1 年生存率为 56%, 1 年无进展生存率为 36%。

基于上述临床试验结果, 推荐依维莫司作为转移性肾细胞癌 TKI 治疗失败后的二线治疗药物, 具体用法为依维莫司 10mg, 每天 1 次。

③索拉非尼: 索拉非尼是最早上市用于转移性肾细胞癌的多靶点受体酪氨酸酶抑制剂, 具有双重抗肿瘤作用: 一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路, 另一方面作用于 VEGFR、PDGFR, 以及 c-KIT、FLT-3、MET 等靶点, 抑制肿瘤生长。

2009 年临床肿瘤学杂志报道索拉非尼与 TNF- α 1:1 对比一线治疗转移性肾透明细胞癌 II 期临床研究, 共入组 189 例患者, 索拉非尼 400mg 每天 2 次, TNF- α 900 万 U 每周 3 次, 索拉非尼组进展后可以加量至 600mg 每天 2 次, 干扰

素组进展后可以交叉到索拉非尼组。索拉非尼与 TNF- α 中位无进展生存时间分别为 5.7 个月和 5.6 个月，两组出现肿瘤缩小的比例分别为 68.2%和 39.0%，索拉非尼组有着更好的生活质量评分，耐受性更好。由于索拉非尼一线治疗缺乏有效的大型研究结果且替代药物越来越多，目前 NCCN 指南不推荐索拉非尼一线治疗肾透明细胞癌，主要用于后线治疗。

一项国内多中心研究对 845 例晚期肾细胞癌患者一线索拉非尼或舒尼替尼治疗后的生存和预后因素进行了回顾性分析，结果显示索拉非尼组与舒尼替尼组的中位无进展生存时间分别为 11.1 个月和 10.0 个月 ($P = 0.028$)，两组的中位总生存时间无差异，均为 24 个月。由于索拉非尼具有良好的耐受性及在亚洲人群显示了较高的有效率，因此目前在国内索拉非尼仍在部分肾细胞癌患者推荐为一线治疗方案。

2009 年临床肿瘤学杂志报道 III 期随机对照临床研究，针对一线治疗失败（绝大部分为细胞因子）的晚期肾透明细胞癌患者，一线治疗至少持续 8 个月，ECOG 0~1 分，共 903 例患者分别接受索拉非尼和安慰剂治疗，两组的无进展生存时间分别为 5.5 个月和 2.8 个月，中位生存时间分别为 17.8 个月和 14.3 个月 ($HR = 0.78, P=0.029$)。

④舒尼替尼：舒尼替尼针二线治疗经细胞因子治疗后进展的转移性肾细胞癌患者同样表现出一定有效性。2006 年 JCO 报道回顾性研究，63 例经细胞因子治疗后进展的肾细胞

癌患者二线接受舒尼替尼治疗，有效率达 40%，中位无进展生存时间为 8.7 个月。同样，2006 年 JAMA 报道 106 例患者的回顾性研究，有效率 34%，中位无进展生存时间为 8.3 个月。

⑤卡博替尼：卡博替尼二线治疗晚期肾透明细胞癌与依维莫司比较有明显的生存优势，2016 年 Lancet Oncol 报道 METEOR 研究最终结果，针对一线接受 VEGFR-TKI 治疗后进展的肾透明细胞癌患者，1:1 接受卡博替尼与依维莫司治疗，中位生存时间分别为 21.4 个月和 16.5 个月 (HR 0.66, 95% CI 0.53 ~ 0.83, P=0.000 26)，同样无进展生存时间明显提升，有效率分别为 17%和 3%。

卡博替尼尚未在中国批准上市，但基于上述国外临床试验结果，推荐卡博替尼作为转移性肾细胞癌 TKI 治疗失败后的二线治疗药物，具体用法为卡博替尼 60mg，每天 1 次。

⑥纳武利尤单抗：2015 年 CheckMate 025 研究结果显示针对接受过 1-2 种治疗后进展的肾透明细胞癌患者，按照 1:1 接受纳武利尤单抗和依维莫司治疗，中位生存时间分别为 25.0 个月和 19.6 个月，有效率分别为 25%和 5%，中位无进展生存时间分别为 4.6 个月和 4.4 个月。3/4 度不良反应发生率分别为 19%和 37%。

⑦仑伐替尼+依维莫司：2016 年 Lancet Onco 报道仑伐替尼联合依维莫司二线治疗肾透明细胞癌的 II 期临床研究结果，153 例患者随机接受仑伐替尼联合依维莫司治疗、仑

伐替尼单药治疗和依维莫司单药治疗，联合组与依维莫司组中位无进展生存时间分别为 14.6 个月和 5.5 个月，中位生存时间分别为 25.5 个月和 15.4 个月，仑伐替尼单药组中位生存时间 18.4 个月。

⑧培唑帕尼：培唑帕尼一线治疗的Ⅲ期试验中有 202 例患者为细胞因子治疗后进展的患者，培唑帕尼与安慰剂的中位无进展生存时间分别为 7.4 个月和 4.2 个月。另一项 56 例患者的Ⅱ期研究显示，针对舒尼替尼或贝伐珠单抗治疗后失败患者，培唑帕尼治疗有效率 27%，中位无进展生存时间为 7.5 个月，2 年生存率 43%。

⑨替西罗莫司：替西罗莫司作为舒尼替尼治疗失败的肾细胞癌患者的二线治疗，中位无进展生存时间为 4.28 个月，中位生存时间 12.27 个月。

⑩替沃扎尼：替沃扎尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，能抑制 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 的磷酸化，并抑制其他激酶，包括 c-KIT 和 PDGFR β 以及各种肿瘤细胞（包括人肾细胞癌）的生长。适用于既往接受过 2 次或以上的全身治疗后复发或难治性晚期肾细胞癌的成人患者。推荐剂量：1.34mg，每天 1 次，空腹或餐后均可，服用 21 天，停药 7 天（28 天 1 个周期），直至疾病进展或出现不可接受的毒性。对于中度肝功能不全的患者，在治疗 21 天后应将剂量降至 0.89mg，然后停药 7 天（28 天周期）。

表 14 转移性或不可切除性透明细胞型
肾细胞癌的药物治疗策略

(推荐在下述任何情况首选参加临床研究)

治疗状态	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一线治疗	中低危	帕博丽珠单抗+阿昔替尼	阿维鲁单抗+阿昔替尼	阿昔替尼
		帕博丽珠单抗+仑伐替尼	卡博替尼	高剂量白介素-2
		纳武利尤单抗+卡博替尼	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	
		培唑帕尼		
		舒尼替尼		
	高危	帕博丽珠单抗+阿昔替尼	阿维鲁单抗+阿昔替尼	阿昔替尼
		帕博丽珠单抗+仑伐替尼	培唑帕尼	高剂量白介素-2
		纳武利尤单抗+卡博替尼	舒尼替尼	替西罗莫司
		纳武利尤单抗+伊匹木单抗		
		卡博替尼		
后线治疗		卡博替尼	阿昔替尼	贝伐珠单抗
		纳武利尤单抗	仑伐替尼+依维莫司	索拉非尼
		纳武利尤单抗+伊匹木单抗	帕博丽珠单抗+阿昔替尼	高剂量白介素-2
			依维莫司	替西罗莫司
			培唑帕尼	
			舒尼替尼	
			替沃扎尼	
		阿维鲁单抗+阿昔替尼		

(3) 非透明细胞型肾细胞癌的系统治疗：晚期非透明细胞癌患者由于样本量少，缺乏相应的大宗随机对照临床试验。舒尼替尼、索拉非尼以及依维莫司的扩大临床研究以及小样本的 II 期研究显示这些靶向药物治疗非透明细胞型肾细胞癌有效，但其疗效要差于透明细胞型肾细胞癌（表 15）。

表 15 转移性或不可切除性非透明细胞型肾细胞癌的药物治疗策略

（推荐在下述任何情况首选参加临床研究）

治疗状态	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一线治疗	非集合管癌	临床研究	舒尼替尼（2A 证据） 依维莫司（2A 证据） 替西罗莫司（2A 证据） 卡博替尼（2A 证据）	索拉非尼 培唑帕尼 阿昔替尼
	集合管癌	临床研究	临床研究	吉西他滨+顺铂 索拉非尼+吉西他滨+顺铂

1) 舒尼替尼：对于非透明细胞型肾细胞癌的研究目前多为 II 期临床研究，一项涉及 31 例患者的研究中，对于非透明细胞癌舒尼替尼的有效率为 36%，中位无进展生存时间为 6.4 个月；另一项包括 53 例患者的研究中，舒尼替尼/索拉非尼的有效率为 23%，中位无进展生存时间为 10.6 个月。

ASPEN 研究中，108 例非透明细胞癌初治患者随机接受舒尼替尼和依维莫司治疗，中位无进展生存时间分别为 8.3

个月和 5.6 个月，低危和中危组中位无进展生存时间分别为 14.0 个月与 5.7 个月、6.5 个月与 4.9 个月；在 高危组中依维莫司略占优势，但无统计学意义（4.0 个月与 6.1 个月）。

ESPN 研究中，68 例患者随机接受舒尼替尼和依维莫司治疗，一线治疗中，两组中位无进展生存时间分别为 6.1 个月和 4.1 个月（ $P=0.6$ ），中位生存时间分别为 16.2 个月和 14.9 个月（ $P=0.18$ ）。

2) 阿昔替尼：目前阿昔替尼针对非透明细胞肾细胞癌患者的治疗疗效和安全性并不明确，相关研究正在进行中。

3) 索拉非尼：一项回顾性 II 期临床研究显示，53 例非透明细胞肾细胞癌患者接受舒尼替尼或索拉非尼治疗，有效率 10%，中位无进展生存时间为 8.6 个月，中位生存时间 19.6 个月。

4) 贝伐珠单抗：一项 II 期临床研究显示，41 例肾乳头状癌患者接受贝伐珠单抗+厄罗替尼治疗，其中 19 例患者至少接受过一次系统治疗，遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌有效率 60%，散发乳头状癌有效率 29%，中位无进展生存时间分别为 24.2 个月和 7.4 个月。

另一项 II 期临床研究显示，34 例初治的非透明细胞癌患者接受贝伐珠单抗+依维莫司治疗，中位无进展生存时间和总生存时间分别为 11.0 个月和 18.5 个月，有效率 29%。

5) 卡博替尼：目前卡博替尼针对非透明细胞肾细胞癌患者的治疗疗效和安全性并不明确，相关研究正在进行中。

6) 厄洛替尼：一项 II 期临床研究显示，41 例肾乳头状癌患者接受贝伐珠单抗+厄罗替尼治疗，其中 19 例患者至少接受过一次系统治疗，遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌有效率 60%，散发乳头状癌有效率 29%，中位无进展生存时间分别为 24.2 个月和 7.4 个月。

7) 依维莫司：一项 II 期临床研究显示，34 例初治的非透明细胞癌患者接受贝伐珠单抗+依维莫司治疗，中位无进展生存时间和总生存时间分别为 11.0 个月和 18.5 个月，有效率 29%。

8) 仑伐替尼+依维莫司：目前仑伐替尼+依维莫司针对非透明细胞肾细胞癌患者的治疗疗效和安全性并不明确，相关研究正在进行中。

9) 纳武利尤单抗：目前纳武利尤单抗针对非透明细胞肾细胞癌患者的治疗疗效和安全性并不明确，相关研究正在进行中。

10) 培唑帕尼：一项意大利的回顾性研究，37 例非透明细胞性肾细胞癌患者一线接受培唑帕尼治疗，疾病控制率 81%，有效率 27%，中位无进展生存时间和总生存时间分别为 15.9 个月和 17.3 个月。

11) 替西罗莫司：一项回顾性的 ARCC 试验显示替西罗莫司治疗非透明细胞癌，中位生存时间 11.6 个月，针对 MSKCC 评分高危组替西罗莫司为 I 类推荐。

12) 化疗：在肉瘤样和快速进展的 RCC 肿使用吉西他滨

和多柔比星的联合方案可能是一种选择，具体为多柔比星（50 mg/m²）和吉西他滨（1500 或 2000 mg/m²）30 分钟，每 2~3 周 1 次，给与粒细胞集落刺激因子支持治疗。

3. 姑息性放疗

对局部瘤床复发、区域或远处淋巴结转移、骨骼或肺转移患者，姑息放疗可达到缓解疼痛、改善生存质量的目的。

4. 特殊部位转移的治疗原则

肾细胞癌常见的转移部位分别为肺（45.2%）、骨（29.5%）、淋巴结（21.8%）、肝（20.3%）、肾上腺（8.9%）、脑（8.1%）、腹膜后（6.9%）等。其中肝、骨、脑的转移由于具有压迫周围神经或组织、严重影响生活质量以及预后不良等特点而在处理上存在一些特殊性。

（1）肾细胞癌骨转移：肾细胞癌骨转移部位多见于脊柱、骨盆和四肢近端骨骼，主要症状为病变部位进行性疼痛加重；在 X 线摄片下主要表现为溶骨性骨质破坏，因此转移部位容易发生病理性骨折，甚至压迫脊髓引起截瘫。此类患者应采用以靶向药物为主，结合手术、放疗、骨保护剂等相结合的综合治疗。

椎体是常见的肾细胞癌骨转移部位，根据脊柱转移瘤 NOMS（Neurologic, Oncologic, Mechanical and Systemic）治疗规范，对于包括肾细胞癌在内的常规放疗不敏感的椎体转移瘤，推荐 SBRT 或者手术联合 SBRT 的治疗模式。文献报道，SBRT 治疗肾细胞癌椎体转移瘤，1 年局控率高达 71%~

90%，1 年疼痛控制率高达 82%，3 度或以上严重副反应发生概率仅 0~ 2%。

对孤立或承重骨转移灶可考虑手术方法切除转移灶；承重骨转移伴有骨折风险的患者可采用预防性内固定术等方法以避免骨相关事件的发生。对于已出现病理性骨折或脊髓的压迫症状符合下列 3 个条件的患者推荐首选手术治疗：

①预计患者存活期 > 3 个月；②体能状态良好；③术后能改善患者的生活质量，有助于接受进一步的靶向治疗、放疗和护理。经皮椎体成形术可用于治疗脊柱溶骨性破坏和椎体病理性塌陷，可提高转移部位硬度和受力压强，缓解局部疼痛。局部姑息性低剂量放射治疗对减轻骨转移疼痛有一定作用。另外，同时使用骨保护剂药物，包括双膦酸盐和地诺单抗、镭-223，可减少骨相关事件的发生。

2016 年美国临床肿瘤学会年会的一项 METEOR 研究的亚组分析显示，METEOR 研究纳入的 658 例晚期肾细胞癌患者中，有 142 例患者存在骨转移，其中的 112 例患者同时存在骨和内脏转移。结果显示，骨转移患者接受卡博替尼治疗后的中位无进展生存时间是 7.4 个月，而依维莫司组为 2.7 个月；而对于同时存在骨和内脏转移的患者，卡博替尼或依维莫司治疗后的中位无进展生存时间分别为 5.6 个月和 1.9 个月，提示卡博替尼可能适合用于肾细胞癌骨转移患者的治疗。

（2）肾细胞癌脑转移：对脑转移灶，放疗的效果优于外科手术治疗，且放疗可以兼顾多发脑转移，配合地塞米松

和脱水剂可以明显缩小肿瘤及水肿带，缓解颅内高压症状和其他神经症状。对体能状态良好、单纯脑转移的患者（脑转移灶 ≤ 3 个，脑转移瘤最大直径 $\leq 3\text{cm}$ ）首选立体定向放疗（ γ 刀、X刀、三维适形放疗、调强适形放疗）或脑外科手术联合放疗；对多发脑转移患者（脑转移灶 > 3 个，脑转移瘤最大直径 $> 3\text{cm}$ ），可考虑行全颅放疗。然后需根据患者的耐受力，进行全身抗肿瘤药物治疗。

（3）肾细胞癌肝转移：肾细胞癌肝转移患者，通常预后较差，应首先考虑全身靶向药物治疗，如全身治疗无效，可考虑联合肝脏转移灶的局部治疗，如消融治疗、经肝动脉化学栓塞术、SBRT以及高强度聚焦超声治疗等，可作为综合治疗的一部分，提高肝转移灶的局部控制，单独使用治疗意义不大。

七、随访

常规随访内容包括：①病史询问。②体格检查。③实验室检查，包括尿常规、血常规、尿素氮、肌酐、肾小球滤过率、乳酸脱氢酶、肝功能、碱性磷酸酶和血清钙。如果有碱性磷酸酶异常升高和/或有骨转移症状如骨痛，需要进行骨扫描检查。④胸部平扫CT扫描。⑤肾肿瘤伴有急性神经系统迹象或症状的患者须即刻进行头部神经系统横断面CT或MRI扫描或基于相应节段症候的脊髓扫描。

（一）术后随访。

对接受手术治疗的 pT1N0/NxM0 期肾细胞癌患者应在术

后 3~12 个月内做腹部 CT 或 MRI 检查作为基线片，以后每年进行 1 次，连续 3 年进行腹部影像学超声、CT 或 MRI 检查，每年 1 次连续 3 年行胸部 CT 以确定是否有肺转移。对接受手术治疗的 pT2~4N0/NxM0 肾细胞癌患者影像学检查时限改为每 6 个月 1 次至少持续 3 年，此后，每年 1 次。

（二）局部治疗患者的随访。

对接受冷冻和射频等局部治疗的 pT1aN0/NxM0 期肾细胞癌患者，应在术后 3~6 个月内做腹部 CT 或 MRI 检查作为基线片，以后每年进行 1 次（包括腹部和胸部影像学检查）；如果随访中发现原肾脏病灶增大、出现新的强化、或出现新病灶，则需要对病灶进行穿刺活检。

（三）晚期患者的随访。

对接受全身系统治疗的复发/转移性 IV 期肾细胞癌患者，应尽可能在系统治疗前对全身所有可评价病灶（病灶最大径超过 1cm）进行 CT 或 MRI 的影像学检查，作为基线片，以后应根据病情和治疗方案需要，每 6~16 周进行相同的影像学检查比较病灶大小、数量的变化以评价系统治疗的疗效。

附件

肾癌诊疗指南（2022年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：张旭

成员：马建辉、王禾、王霄英、田爱平、邢念增、
刘玉国、许传亮、李方、李肖、何立儒、宋岩、
张雯杰、郑闪、郑翠玲、房辉、黄健、盛锡楠、
韩苏军、廖晶