

肾细胞癌 指南

B. Ljungberg (chair), K. Bensalah, A. Bex (vice-chair),
S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk,
T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders,
T. Powles, M. Staehler, A. Volpe

主审校：孙颖浩

副审校（以姓氏拼音为序）：黄 健 黄翼然 孔垂泽 李汉忠

审 校（以姓氏拼音为序）：郭剑明 胡 滨 黄翼然 孔垂泽 李长岭 李汉忠

刘久敏 齐 琳 沈周俊 孙颖浩 王林辉 魏 强

谢立平 徐忠华 叶定伟 袁建林 周芳坚 邹晓峰

主 译：爱思唯尔出版集团医学部

© European Association of Urology 2014



European
Association
of Urology

目录

1. 方法学	5
1.1 引言	5
1.2 方法学	5
1.2.1 数据提取方法	5
1.3 证据水平与推荐分级	6
1.4 指南出版史	7
1.5 未来目标	7
1.6 潜在利益冲突声明	7
1.7 参考文献	7
2. 流行病学与病因学	8
2.1 结论与推荐	8
2.2 参考文献	8
3. 诊断与分期	10
3.1 症状	10
3.1.1 体格检查	10
3.1.2 实验室检查	10
3.2 影像学检查	10
3.2.1 出现增强影像学表现	10
3.2.2 CT 或 MRI	11
3.2.3 其他检查	11
3.2.4 转移性肾细胞癌的影像学检查	11
3.2.5 肾囊肿的 Bosniak 分级	12
3.3 肾肿瘤活检	12
3.4 组织学诊断	13
3.4.1 透明细胞型肾细胞癌 (cRCC)	14
3.4.2 乳头状肾细胞癌 (pRCC)	14
3.4.3 嫌色细胞型肾细胞癌 (chRCC)	14
3.5 结论	14
3.6 推荐	15
3.7 参考文献	15
4. 分类与预后因素	22
4.1 分类	22
4.2 预后因素	22
4.2.1 解剖学因素	22
4.2.2 组织学因素	23
4.2.3 临床因素	23
4.2.4 分子学因素	23
4.2.5 预后预测系统和列线图	24
4.3 结论与推荐	24
4.4 参考文献	25
5. 其他肾肿瘤	28
5.1 Bellini 集合管癌	28
5.2 肾髓质癌	28
5.3 肉瘤样肾细胞癌	29

5.4 未分类肾细胞癌	29
5.5 多房囊性肾细胞癌	29
5.6 嗜酸细胞瘤 / 嫌色细胞癌杂合性肾细胞癌	29
5.7 MiT 家族异位相关肾细胞癌	29
5.8 管状囊性肾细胞癌	29
5.9 黏液性小管状及梭形细胞癌	30
5.10 终末期肾病相关肿瘤，获得性囊性疾病相关性肾细胞癌	30
5.11 透明细胞（小管状）乳头状肾细胞癌，肾血管肌腺瘤性肿瘤	30
5.12 神经母细胞瘤相关肾肿瘤	30
5.13 乳头状腺瘤	30
5.14 后肾肿瘤	30
5.15 囊性肾瘤 / 混合性上皮间质瘤	30
5.16 嗜酸细胞腺瘤	31
5.17 遗传性肾肿瘤	31
5.18 间叶组织肿瘤	31
5.18.1 血管平滑肌脂肪瘤	31
5.19 正在出现的 / 暂时性的新型肿瘤类型	31
5.20 小结	32
5.21 结论与推荐	32
5.22 参考文献	32
 6. 局限性肾细胞癌的治疗和转移性肾细胞癌的局部治疗	 35
6.1 手术治疗	36
6.1.1 保留肾单位手术与根治性肾切除术	36
6.1.2 相关技术	37
6.1.2.1 肾上腺切除术	37
6.1.2.2 淋巴结清扫术	37
6.1.2.3 肾动脉栓塞术	37
6.1.2.4 结论与推荐	37
6.2 根治性肾切除术和肾部分切除术的手术技巧	38
6.2.1 根治性肾切除术的手术技巧	38
6.2.2 肾部分切除术的手术技巧	38
6.2.3 结论与推荐	39
6.3 替代手术的治疗方法	39
6.3.1 手术对比非手术治疗	39
6.3.2 监测	39
6.3.3 消融治疗	40
6.3.3.1 冷冻消融术	40
6.3.3.2 冷冻消融术对比肾部分切除术	40
6.3.3.3 射频消融术	40
6.3.3.4 射频消融术对比肾部分切除术	41
6.3.3.5 冷冻消融术对比射频消融术	41
6.3.3.6 其他消融技术	41
6.3.3.7 结论与推荐	41
6.4 伴静脉瘤栓肾细胞癌的治疗	41
6.4.1 不同手术策略的证据基础	42
6.4.2 对静脉瘤栓患者实施手术的证据基础	42
6.4.3 结论与推荐	42
6.5 辅助治疗	42
6.5.1 结论与推荐	43
6.6 转移性肾细胞癌的手术治疗（减瘤性肾切除术）	43

6.6.1 结论与推荐	43
6.7 转移性肾细胞癌转移灶的局部治疗	43
6.7.1 转移灶完全切除与不切除 / 不完全切除	43
6.7.2 肾细胞癌骨转移灶的局部治疗	44
6.7.3 肾细胞癌脑转移灶的局部治疗	44
6.7.4 结论与推荐	44
6.8 参考文献	45
7. 转移性肾细胞癌的全身治疗	53
7.1 化疗	53
7.1.1 结论与推荐	53
7.2 免疫疗法	53
7.2.1 干扰素 - α 单药以及与贝伐珠单抗联合使用	53
7.2.2 白介素 -2	54
7.2.3 疫苗与靶向免疫疗法	54
7.2.4 结论	54
7.2.5 推荐	54
7.3 VEGF 靶向药物, 及其他受体激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂	55
7.3.1 酪氨酸激酶抑制剂	55
7.3.1.1 索拉非尼	55
7.3.1.2 舒尼替尼	56
7.3.1.3 帕唑帕尼	56
7.3.1.4 阿昔替尼	56
7.3.1.5 在肾细胞癌患者中进行研究的其他酪氨酸激酶抑制剂	57
7.3.2 针对循环 VEGF 的单克隆抗体	57
7.3.2.1 贝伐珠单抗单药治疗与贝伐珠单抗 + 干扰素 - α 联合治疗	57
7.3.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂	58
7.3.3.1 替西罗莫司	58
7.3.3.2 依维莫司	58
7.4 治疗策略与推荐	58
7.4.1 初治透明细胞型转移性肾细胞癌的治疗	58
7.4.2 序贯靶向治疗	58
7.4.2.1 VEGF 靶向治疗后疾病进展的处理	58
7.4.2.2 mTOR 抑制剂治疗后疾病发生进展的处理	59
7.4.2.3 细胞因子治疗后进展的处理	59
7.4.2.4 靶向药物二线治疗后的处理	59
7.4.3 靶向药物联合治疗	59
7.4.4 非透明细胞型肾细胞癌	59
7.4.5 结论	60
7.4.6 转移性肾细胞癌全身治疗的推荐	61
7.5 参考文献	61
8. 肾细胞癌根治性肾切除术或肾部分切除术或者消融治疗后的随访	65
8.1 引言	65
8.2 何种方法用于何种患者, 以及何时进行	65
8.3 肾细胞癌根治性肾切除术或肾部分切除术或者消融治疗后监测的结论与推荐	66
8.4 研究重点	66
8.5 参考文献	66
9. 缩写词表	69

1. 方法学

1.1 引言

欧洲泌尿外科学会（European Association of Urology, EAU）肾细胞癌（Renal Cell Cancer, RCC）指南小组对该临床指南进行了编撰，目的在于为泌尿外科医师提供肾细胞癌管理的循证医学数据以及治疗推荐。RCC 小组是一个国际性小组，由 10 名具有泌尿外科治疗领域专业技能的临床医师组成。

指南更新的方法学内容详见下文。相当一部分内容的证据基础已被更新，这样做的目的是促进来年进一步工作的进行。在 2011 年的指南中，指南小组采用 Cochrane 方法学对已有研究进行了系统综述，这样做的目的在于确保以一种证据充足的、标准化的、透明的和可重复的方式进行证据合成。在 2014 年的更新中，指南小组继续逐步开展系统综述工作。指南小组已基于系统综述对指南的大部分章节进行了更新；然而，对所有章节都基于系统综述法进行更新是不可能的。因此，指南的少部分章节是基于结构化文献评价进行更新的，详见表 1.1。未来 2 年的工作重点是继续开展系统综述工作，以使指南的全部内容均建立在代表数据分析最高水平的系统综述的基础之上。

指南小组对以下人员为本指南提供科学支持表示衷心感谢：

- Prof. Dr. O. Hes, 病理学家, Plzen (CZ)：第 5 章（其他肾肿瘤）
- Dr. T. Adewuyi, Aberdeen, UK：（系统综述 - 转移性疾病的全身治疗，并为系统综述工作的各个方面提供了帮助）；
- Dr. H. Bekema, Groningen (NL)：（系统综述 - 局限性和局部晚期 RCC 的淋巴清扫术）；
- Dr. F. Stuart, Aberdeen (UK)：（系统综述 - 瘤栓）；
- Prof. Dr. A. Graser, 放射治疗学家, Munich (DE)：[诊断与随访章节系统综述工作的开展（仍在进行中）]。

1.2 方法学

1.2.1 数据提取方法

指南小组已对 2014 版 RCC 指南的所有章节进行了更新。正如上文所述，不同章节的数据提取方法将会有所不同。概述详见表 1.1。

表 1.1 2014 版指南中所采用的评估方法更新及小结

章节	评估方法概述
1. 引言	不适用。
2. 流行病学与病因学	该章节采用结构化数据评估法进行更新。
3. 诊断与分期	该章节采用系统综述法对肿瘤活检的内容进行更新，采用传统叙述性综述法对诊断与分期章节的其他内容进行更新。
4. 分类与预后因素	该章节采用结构化数据评估法进行更新。
5. 其他肾肿瘤	该章节基于结构化文献检索，采用传统叙述性综述法进行更新。特别需要注意的是在组织学诊断章节（3.4）纳入了新的温哥华分类（Vancouver Classification）。
6. 局限性疾病的治疗	该章节采用系统综述法进行更新，部分内容基于 2000 年至今的文献检索结果。基于系统综述，增加新章节“伴静脉瘤栓肾细胞癌的治疗”。
7. 转移性疾病的全身治疗	该章节采用系统综述法进行更新。
8. 根治性肾切除术或肾部分切除术或消融治疗后的监测	该章节基于传统叙述性综述法及结构化数据检索进行更新。

对于指南中内容更新所涉及的系统综述法，综述方法学已在其他文献中有详细介绍^[1]。简言之，本指南依据系统综述和荟萃分析优先报告条目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA）指南标准对相应文献进行系统综述分析^[2]。目前更新版指南的专家

组对重要议题和问题进行了优先处理。所有专家组成员均参与入组和排除条件的确定，对患者人群、干预措施、比较、结果、研究设计以及检索词和限制因素等进行反复评估，进而达成共识。可针对每项更新的问题进行单独文献检索，在大多数情况下，检索日期截止至 2013 年 11 月底。由 2 名独立的评估者筛选摘要和全文，提取数据并评估偏倚风险。将评估结果总结于表格中，列出研究的基线特征和结果。荟萃分析仅纳入具有一致性和同质性的随机对照试验（randomised controlled trial, RCT）的数据。当荟萃分析不可行时，采用叙述性证据合成法进行分析。

指南其他部分采用传统叙述性综述方法进行更新。指南小组设计了采用专业检索方式的结构化文献检索。在 Cochrane 系统综述数据库、Cochrane 临床对照试验资料库以及 Dialog-Datastar 平台的 Medline 和 Embase 数据库进行文献检索。检索过程中，指南小组采用每个数据库的对照术语，并对相关检索字段均以 Mesh 和 Emtree 进行分析。检索范围覆盖了过去 3 年（即从 2011 年开始）的文献。在本指南发表前进行了更新的检索。指南小组也参阅了其他数据源，例如疗效评价文摘库（Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE）以及其他指南制定机构例如英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Clinical Excellence, NICE）和美国泌尿外科学会（American Urological Association, AUA）的相关参考文献列表。

本指南纳入的大多数研究均为回顾性研究，其中包括一些大型的多中心研究和设计良好的对照研究。由于仅有几项随机对照研究可供参考，因此，大多数数据并非基于高水平的证据基础。另一方面，在转移性肾细胞癌（metastatic renal cell cancer, mRCC）的全身治疗方面，目前已开展了一些随机研究，也由此产生了基于更高证据水平的更加可靠的推荐。

1.3 证据水平与推荐分级

指南小组依据科学证据水平对指南中的参考文献进行了评估（表 1.2），依据牛津循证医学中心临床证据水平^[3]对指南推荐进行了分级（表 1.3）。对指南推荐进行分级的目的在于将潜在的证据与相关推荐关联起来，并使之公开透明化。

表 1.2 证据水平 *

水平	证据类型
1a	从对随机试验的荟萃分析中获得的证据。
1b	从至少一项随机试验中获得的证据。
2a	从一项设计良好的对照但非随机化的试验中获得的证据。
2b	从至少一项其他类型的设计良好的类实验性研究中获得的证据。
3	从设计良好的非实验性研究例如比较性研究、相关性研究和病例报告中获得的证据。
4	从专家委员会所做报告或意见或知名官方机构的临床经验中获得的证据。

* 引自参考文献^[3]。

表 1.3 推荐分级 *

分级	推荐性质
A	基于特定推荐内容相关的具有良好质量和一致性的临床研究，包括至少一项随机试验。
B	基于设计合理的临床研究，但没有随机临床试验。
C	缺乏直接可以应用的质量良好的临床研究。

* 引自参考文献^[3]。

应当注意的是，当对推荐进行分级时，证据水平（level of evidence, LE）与推荐分级（grade of recommendation, GR）之间并非呈直接线性关系。当存在方法学方面的不足或发表结果存在差异时，即使存在 RCT 也未必能转化成 A 级推荐。

相反，如果存在确凿的、令人信服的临床经验和共识，或者存在基于非随机试验的显著疗效，那么即使缺乏高水平的证据也未必会排除 A 级推荐。在一些特殊情况例如因伦理或其他原因而未能开展

验证性研究时，通常认为给予明确的推荐是有帮助的。当出现这种情况的时候，文中会标明“基于专家组共识提高分级”。在对推荐进行分级时，务必要将潜在的科学证据的质量（尽管是一个非常重要的因素）与获益和负担、价值和偏好以及成本相权衡^[4-6]。

EAU 指南办公室没有开展结构化费用评估，也不会系统地处理地区 / 国家偏好问题。但是当这些数据可以获取时，专家组便会将其纳入指南。

1.4 指南出版史

EAU 肾细胞癌指南于 2000 年首次出版，随后于 2001 年（部分更新）、2002 年（部分更新）及 2006 年（全部更新）进行了更新，并于 2007 年、2008 年、2009 年、2010 年以及 2013 年进行了部分更新。目前的 2014 版对全部内容进行了更新。

读者还可以阅读刊载肾细胞癌指南主要研究结果的快速文献索引（口袋指南），以及一些 EAU 期刊，如 *European Urology* 杂志^[7-9]。上述资料均可在 EAU 网站上浏览和下载，所有内容供个人使用：<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>。

RCC 指南小组认识到，需要持续对已发表的大部分证据进行再次评估；正因如此，在预计于 2015 年进行的下一版更新中，指南小组将重点对目前指南更新中采用除系统综述以外的其他方式进行评估的内容进行系统性综述。

1.5 未来目标

除了进行进一步的系统性数据分析之外，RCC 指南小组将重点关注患者报告临床结局，并将邀请一例患者代表加入到指南制定工作中。

临床质量指标的使用也是一个有意义的话题。已筛选出了一些用于 RCC 患者群的关键质量指标：

1. 使用胸部计算机断层扫描（computed tomography, CT）对肺转移灶进行分期。
2. 将保留肾单位手术（nephron-sparing surgery, NSS）作为首次治疗的 T1aN0M0 患者的比例。
3. 于诊断后 6 周内接受治疗的患者比例。
4. 接受靶向药物治疗的 mRCC 患者的比例。
5. 首次治疗为微创治疗或手术治疗并于 30 天内死亡的患者比例。

1.6 潜在利益冲突声明

专家组成员已经提交了潜在利益冲突声明，详见 EAU 网站：<http://www.uroweb.org/guidelines/>。

1.7 参考文献

1. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009 Oct;62(10):1006-12. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631508>
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. (May 2001).
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date March 2014]
4. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr;336(7650):924-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>

6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May;336(7652):1049-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed>
7. Mickish G, Carballido J, Hellsten S, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Cancer. Eur Urol 2001 Sep;40(3):252-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684839>
8. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk M, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guidelines. Eur Urol 2007 Jun;51(6):1502-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408850>
9. Ljungberg B, Cowan C, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma; The 2010 Update. Eur Urol 2010 Sep;58(3):398-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633979>

2. 流行病学与病因学

肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）占有恶性肿瘤的 2%~3%^[1]，以西方国家的发病率为最高。在过去 20 年间，虽然在丹麦和瑞典 RCC 发病率持续下降，但在整个欧洲以及全球范围内，RCC 发病率年均增长约 2%^[2]。欧盟国家 2012 年新发的 RCC 病例约为 84 400 例，肾癌相关死亡病例约为 34 700 例^[3]。在 20 世纪 90 年代早期之前，欧洲 RCC 的总死亡率一直呈上升趋势，之后才开始呈平稳或下降趋势^[4]。斯堪的纳维亚国家自 20 世纪 80 年代以来，法国、德国、奥地利、荷兰和意大利自 20 世纪 90 年代早期以来，RCC 的死亡率出现了下降。然而，在某些欧洲国家（克罗地亚、爱沙尼亚、希腊、爱尔兰、斯洛伐克）死亡率仍然一直在增加，呈现上升趋势^[4]。

RCC 是肾脏内最常见的实体瘤，约占全部肾脏恶性肿瘤的 90%。RCC 包括几种不同的具有特定组织病理学和基因特征的亚型^[5]。RCC 主要见于男性，男女患者比例为 1.5:1.0，发病高峰年龄为 60~70 岁。病因学因素包括生活方式（如吸烟）、肥胖以及高血压等^[6-10]。一级亲属患有肾癌也与 RCC 发病风险增高相关^[11,12]。还有其他一些因素可能与 RCC 发病风险增高或降低相关，但尚未经证实。这些因素包括特殊的饮食习惯以及对特殊致癌物的职业暴露，但相关文献结论尚不明确^[13,14]。适度饮酒似乎具有保护作用，但其原因尚不明确^[15,16]。最有效的预防措施是避免吸烟以及减少肥胖。

由于越来越多的肿瘤通过影像学方法如超声和计算机断层扫描（computed tomography, CT）检查发现，因此偶发性 RCC 的数量有所上升。这类肿瘤体积通常较小，且分期更低^[17-19]。

2.1 结论与推荐

结论	LE
几项与 RCC 发病风险增高相关的危险因素已得到证实，包括吸烟、肥胖和高血压。这些因素可以视为 RCC 的确定危险因素。	2a

推荐	GR
最重要的 RCC 一级预防措施是避免吸烟以及减少肥胖。	B

2.2 参考文献

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93(2):88-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>

3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997 Oct;183(2):131-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>
6. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>
7. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2012].
8. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001 Sep;85(7):984-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
9. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 Feb;118(3):728-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
10. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb;167(4):438-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar;18(3):801-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
12. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002 Aug;100(4):476-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115533>
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 Jun;118(12):3133-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425278>
14. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nut* 2012 Jan;95(1):155-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170360>
15. Song DY, Song S, Song Y, et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2012 May;106(11):1881-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516951>
16. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(9):2235-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398178>
17. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002 Sep;90(4):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
18. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004 Sep;172(3):863-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
19. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000 Feb;163(2):426-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>

3. 诊断与分期

3.1 症状

很多肾肿瘤直至疾病晚期才会出现症状。目前，50% 以上的 RCC 是通过对多种非特异性症状和其他腹部疾病进行无创性影像学检查而偶然发现的^[1,2]（LE：3）。腰痛、肉眼血尿以及腹部可触及肿块这一典型肾癌三联征现已很少见（6%~10%），且多与侵袭性的组织学类型和晚期疾病相关^[3,4]（LE：3）。

副瘤综合征见于约 30% 有症状的 RCC 患者（表 3.1）（LE：4）。少数有症状的患者出现由转移性疾病引起的症状，如骨痛或持续咳嗽^[5]（LE：3）。

表 3.1 最常见的副瘤综合征

- 高血压
- 恶病质
- 体重减轻
- 发热
- 神经肌病
- 淀粉样变性
- 红细胞沉降率升高
- 贫血
- 肝功能异常
- 高钙血症
- 红细胞增多症

3.1.1 体格检查

体格检查在 RCC 诊断中的作用很有限。然而，如果有下列发现则应该对患者进行影像学检查：

- 可触及腹部肿块；
- 可触及颈部淋巴结肿大；
- 出现非缓解性精索静脉曲张和双下肢水肿，提示静脉受累。

3.1.2 实验室检查

最常评估的实验室参数有血清肌酐、肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）、全血细胞计数、红细胞沉降率、肝功能、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、校正血清钙^[6,7]、凝血分析和尿液分析（LE：4）。

如果中央型肾肿瘤临近或侵犯集合管系统，则为了排除尿路上皮癌的可能性，需要进行尿液细胞学检查，甚至需要考虑对上尿路进行内镜检查以进行评估（LE：4）。

在下述情况中应通过肾动态显像来评估肾功能^[8,9]（LE：2b）：

- 当出现血清肌酐浓度增高或 GFR 显著降低，提示肾功能受损时；
- 当肾功能具有重要临床意义时——例如孤立肾、有多个或双侧肾肿瘤（遗传性 RCC）的患者。

对于因合并有糖尿病、严重高血压、慢性肾盂肾炎、肾血管性疾病、尿路结石或肾多囊性疾病而导致存在肾脏损伤风险的患者而言，肾动态显像是一种额外的诊断选择。

3.2 影像学检查

大多数肾肿瘤是因其他医疗原因进行腹部超声或 CT 检查而发现的（LE：3）^[1]。基于影像学检查结果可将肾肿瘤分为实体瘤或囊性肿瘤。

3.2.1 出现增强影像学表现

对于肾脏实体肿瘤，判断恶性肿瘤的最重要标准是出现增强影像学特征^[10]（LE：3）。检测和分辨肾肿瘤的传统方法为超声、CT 或磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）。大多数肾肿

瘤可只通过影像学检查便作出准确诊断。增强对比超声在某些特殊病例中具有一定的作用（例如用于对碘或钆造影剂存在相对禁忌证的慢性肾功能衰竭患者、复杂肾囊肿患者，以及用于对外周血管疾病如梗塞与皮质坏死进行鉴别诊断）^[11-13]（LE：3）。

3.2.2 CT 或 MRI

临床中常采用 CT 或 MRI 对肾肿瘤的特征进行分析。务必在静脉注射造影剂之前和之后均进行影像学检查以显示增强对比效果。在 CT 检查中，通过对注射造影剂之前和之后读取的 CT 值 [亨氏单位 (Hounsfield unit, HU)] 进行对比来判断肾肿瘤是否存在增强表现。CT 值增加 ≥ 15 HU 表示存在增强^[14]（LE：3）。为了最大程度地进行鉴别诊断和检测，评估内容应该包括肾实质期的影像学表现，因其可提供对肾肿瘤的最佳描述，肾肿瘤通常不会增强到与肾实质一样的程度。

在大多数情况下通过 CT 或 MRI 可对 RCC 进行准确诊断。然而 CT 和 MRI 的影像学特征不能将嗜酸细胞瘤、无脂肪血管平滑肌脂肪瘤与肾脏恶性肿瘤可靠地区分开来^[15-18]（LE：3）。腹部 CT 可提供以下信息：

- 对侧肾脏的功能和形态学表现^[19]（LE：3）；
- 原发肿瘤侵犯范围（肾外扩散）；
- 静脉受累情况；
- 局部区域淋巴结肿大情况；
- 肾上腺和肝脏的情况（LE：3）。

在特定病例中，腹部双期增强 CT 血管造影术是详细了解肾脏血供情况的一种有效的方法（例如可用于在肾部分切除术中进行节段性肾动脉钳夹）^[20,21]。如果患者对 CT 造影剂过敏，则或许可采用双期 MRI 血管造影术（MRI biphasic angiography, MRA）进行检查，但 MRA 在检测肾副血管方面的敏感性和准确性低于 CT 血管造影术^[22]。

如果 CT 检测结果不明确，MRI 或许可以提供更多的信息：

- 显示肾肿瘤中的增强成分（包括复杂性肾囊肿中增强的实体结节成分）^[23]；
- 对局部进展的恶性肿瘤进行分析^[24-26]；
- 当 CT 扫描对下腔静脉（inferior vena cava, IVC）癌栓范围显像较差时，可使用 MRI 分析静脉受累情况^[24-27]（LE：3）。多普勒超声在识别静脉癌栓范围方面的准确性较低^[26]（LE：3）。

MRI 适用于对 CT 静脉造影剂过敏的患者以及无肾功能衰竭的妊娠患者^[25,28]（LE：3）。先进的 MRI 技术例如弥散加权和灌注加权成像正在进行开发以用于肾肿瘤的评估^[29]。

3.2.3 其他检查

仅在部分特定 RCC 患者中，肾动脉造影术和下腔静脉造影术具有一定作用（LE：3）。对于存在任何肾功能受损征象的患者，应考虑使用同位素肾图和全肾功能评估以优化治疗决策，例如是否需要保留患肾功能^[8,9]（LE：2a）。

正电子发射断层扫描（positron-emission tomography, PET）在 RCC 诊断和随访中的真正价值仍有待明确，PET 目前不是一种标准的检查方法^[30]（LE：3）。

3.2.4 转移性肾细胞癌的影像学检查

胸部 CT 是进行胸部分期的最准确方法^[31-35]（LE：3）。然而，在评估转移性疾病时，至少要常规进行胸部 X 线摄片检查（LE：3），虽然作为胸部 CT 的一种替代方法，其准确性较低（LE：3）。通常认为大多数存在骨和脑转移的患者在疾病诊断时是有症状的，这已达成共识，因此通常不需要进行常规骨或脑部影像学检查^[31,36,37]（LE：3）。然而，当存在特定的临床或实验室征象和症状时，则可能需要进行骨扫描、脑部 CT 或 MRI 检查^[37-39]（LE：3）。

3.2.5 肾囊肿的 Bosniak 分级

在肾囊肿的评估中，Bosniak 分级基于 CT 影像学表现将肾囊肿分为 5 级，目的在于预测其恶变风险^[40,41]（LE：3）。Bosniak 系统亦倡导对每类囊肿均进行治疗（表 3.2）。

表 3.2 肾囊肿的 Bosniak 分级^[40]

Bosniak 分级	特征	处理方式
I	单纯性良性肾囊肿，囊壁薄，发线样，囊内不含分隔、钙化或实性成分。与水的密度相同，增强扫描无强化。	良性。
II	良性肾囊肿，可能含有少量薄纤细分隔。在囊壁或分隔可有细小钙化灶。直径 < 3 cm，密度均匀一致的高密度囊肿，边缘清晰无增强。	
IIF	囊肿包含较多薄壁分隔。可见纤细分隔或囊壁呈现轻微的增强。分隔或囊壁可能存在小部分的极轻微的增厚。囊肿可能包含结节状和增厚的钙化灶，但无增强。囊肿包含无增强表现的软组织成分。这类囊肿亦包含完全位于肾内的、非增强的、≥ 3 cm 的高密度的肾脏囊性病変，通常其边界清晰。	随访。小部分为恶性。
III	不能定性的囊性肿物，囊壁或分隔不规则增厚，其中可见增强。	手术或随访。50% 以上的病变为恶性。
IV	明显的恶性囊性病変，含有增强的软组织成分。	推荐手术治疗。大部分为恶性肿瘤。

3.3 肾肿瘤活检

经皮肾肿瘤活检的使用越来越多：1，用于影像学检查未明确的肾肿块的组织学诊断；2，用于选择肿块较小的患者进行随访监测；3，用于在消融治疗前获取组织学诊断；4，为转移性疾病的治疗选择最合适的靶向疗法^[42-51]（LE：3）。

可采用核芯针穿刺活组织检查和 / 或细针抽吸细胞学检查进行经皮肾肿瘤取样活检。目的在于判断肾肿瘤是否为恶性及其病理类型和分级。

鉴于目前采用腹部影像学检查进行诊断的准确性较高，因此，对于腹部 CT 或 MRI 清晰显示的有增强的肾肿块、高度可疑恶性、预期寿命较长且体力状态良好的患者，在手术治疗前并不需要进行肾肿瘤活检（LE：4）。

在大部分病例中，经皮肾肿瘤活检可在局部麻醉下进行^[42-51]（LE：3）。可依据肿瘤的部位、回声特征以及患者的体格特征，选择在超声或 CT 引导下进行活检，这两种影像学方法引导的活检诊断率相似^[47,50]（LE：2b）。

目前一致认为 18 G 针用于肾肿瘤活检较为理想，因为在大多数情况下，应用 18 G 针时并发症发生率较低，且可提供足够的组织用于诊断^[42-50,52]（LE：2b）。同轴穿刺技术是通过同轴引导或套管进行多次穿刺，应当经常使用以消除潜在的肿瘤种植风险^[42-50]（LE：3）。因为同轴穿刺技术的使用，近年来尚无肾肿瘤种植的病例报告^[42-50]。

总之，经皮穿刺活检的并发症发生率较低。自发性肾包膜下 / 肾周血肿和血尿是最常报道的并发症，而具有临床显著意义的出血不常见（0.0%~1.4%），且通常为自限性^[42-111]。

对于实体肾脏肿块优先采用核芯针穿刺活检，因为与细针抽吸细胞学检查相比，核芯针穿刺活检对于恶性肿瘤及其组织学类型的诊断率和准确性更高^[44,47,49,53-55]（LE：2b）。肿瘤体积较大和实体瘤生长模式是采用诊断性核芯针活检的预测因子^[47,50]（LE：2b）。

有关核芯针活检的理想次数和部位尚未确定。然而，至少应该获得 2 个质量良好的活检组织条（完整的，长度 > 10 mm），为了最大程度提高诊断率，应避开坏死区域^[42,44,47,48,50]（LE：4）。对于体积较大的肿瘤优先采用外周活检，以避开中央坏死区域^[56]（LE：2b）。

最近，来自经验丰富的医疗中心的一系列数据显示，核芯针活检用于实体肾肿瘤，其诊断恶性肿瘤的准确率可达78%~97%，且具有较高的特异性（98%~100%）和敏感性（86%~100%）^[42-50,54,55,57-75]（LE：2b）。然而，应当注意的是2.5%~22.0%的核芯针活检达不到诊断目的^[42-50,54,55,57-75]（LE：2b），此时如果影像学结果疑似恶性肿瘤，则应该考虑进一步活检或手术探查（LE：4）。

核芯针穿刺活检评估肿瘤分级比较困难。基于活检进行Fuhrman分级准确性较低（43%~75%），但可通过一个简化的双等级系统（高级别 vs. 低级别）来提高其准确性^[42-50,54,55,57-75]（LE：2b）。

核芯针活检对于囊性肾肿物的诊断率较低，不应当被推荐单独用于这部分患者，除非用于出现实体成分（Bosniak IV型囊肿）的区域^[47,50]（LE：2b）。

细针抽吸和核芯针活检联合使用可提供互补的检查结果，尤其对于复杂性囊肿^[49,55,57,58,73,76,77]（LE：3）。

3.4 组织学诊断

在2004版的世界卫生组织（World Health Organization, WHO）分类中，肾肿瘤由一个宽谱的组织病理学类型群体组成^[112]，国际泌尿病理学会（International Society of Urological Pathology, ISUP）温哥华分类对其进行了修订^[113]（更多内容详见第5章：其他肾肿瘤）。从临床角度来讲，3个主要的RCC亚型比较重要：透明细胞型RCC（clear cell RCC, cRCC）、乳头状RCC（papillary RCC, pRCC）（分为I型和II型）以及嫌色细胞型RCC（chromophobe RCC, chRCC）。不同RCC亚型间肿瘤分期、分级和癌症特异性生存（cancer specific survival, CSS）的差异详见表3.3。

表 3.3 3 种主要 RCC 亚型的基本特征^[115-117]

类型	占 RCC 的比例（~）	诊断时已是晚期疾病（T3~4, N+, M+）	Fuhrman 分级为 3 级或 4 级 ^[118]	CSS（HR）
cRCC	80%~90%	28%	28.5%	参照
pRCC	6%~15%	17.6%	28.8%	0.64~0.85
chRCC	2%~5%	16.9%	32.7%*	0.24~0.56

CSS= 癌症特异性生存率；HR= 风险比。

*Fuhrman 分级系统经验证可用于 cRCC，但用于 chRCC 不太可靠。目前尚无基于 Paner 等的分级系统的数据^[118-120]。

通常，对于所有 RCC 亚型，预后均会随着疾病分期和组织病理学分级的增高而变得更差（表 3.4, 3.5）。更多内容详见第 4 章。

所有类型 RCC 的 5 年总生存率为 49%，自 2006 年以来，RCC 的 5 年总生存率有了进一步提高，这可能与偶发性 RCC 的检出率增加以及酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）的使用有关^[114]。肉瘤样变可见于所有类型 RCC 中，这提示肿瘤分级高且极具侵袭性（见第 5 章）。

表 3.4 不同分期和组织病理学分级的 RCC 的癌症特异性生存率 [风险比（95% CI）]（Keegan et al, 2012^[117]）

T1N0M0	参照
T2N0M0	2.71（2.17~3.39）
T3N0M0	5.20（4.36~6.21）
T4N0M0	16.88（12.40~22.98）
N+M0	16.33（12.89~20.73）
M+	33.23（28.18~39.18）
1 级	参照
2 级	1.16（0.94~1.42）
3 级	1.97（1.60~2.43）
4 级	2.82（2.08~3.31）

CI= 可信区间。

在一项美国单中心队列研究中，于 1970 年~2003 年接受根治性肾切除术或肾部分切除术的单侧、散发 cRCC、pRCC 或 chRCC 患者的长期生存结局^[116] 详见表 3.5。

表 3.5 接受手术治疗的组织学亚型 RCC 患者的癌症特异性生存率 [估计生存率 (95% CI)]

生存时间	5 年(%)	10 年(%)	15 年(%)	20 年(%)
cRCC	71 (69~73)	62 (60~64)	56 (53~58)	52 (49~55)
pRCC	91 (88~94)	86 (82~89)	85 (81~89)	83 (78~88)
chRCC	88 (83~94)	86 (80~92)	84 (77~91)	81 (72~90)

CI= 可信区间。

3.4.1 透明细胞型肾细胞癌 (cRCC)

大体上看，cRCC 肿瘤边界清晰，包膜通常缺失。体积较大的肿瘤可能呈浸润性生长。切面呈金黄色，经常伴有出血和坏死。通常采用 Fuhrman 核分级系统^[118] 对其进行分级。经常可见染色体 3p 缺失和位于 3p25 染色体上的 VHL (von Hippel-Lindau) 基因突变。与 pRCC 和 chRCC 患者相比，cRCC 患者的预后更差^[115,117]。即使对分期和分级进行分层分析后亦是如此^[121]。TNM 分期为 I、II、III 和 IV 期的患者 (1987 年~1998 年接受治疗者) 5 年 CSS 分别为 91%、74%、67% 和 32%^[122]。cRCC 的惰性变体即多房囊性 RCC 约占所有 cRCC 的 4%^[113] (详见第 5 章)。

3.4.2 乳头状肾细胞癌 (pRCC)

肉眼观 pRCC 边界清晰，有假包膜，呈黄色或棕色，具有软组织结构。在基因特征方面，pRCC 显示具有染色体 7、17 的三倍体性和染色体 Y 缺失的特征。pRCC 具有异质性，有 3 种不同的亚型：2 种基本亚型 (1 型和 2 型) 以及第 3 种嗜酸细胞瘤亚型 (见第 5 章：其他肾肿瘤)。pRCC 与 cRCC 相比，器官局限性肿瘤 (pT1~2N0M0) 的比例更高 (74.9% vs. 62.9%)，5 年 CSF 更高 (85.1% vs. 76.9%)^[123]。2 型 pRCC 的预后比 1 型差，风险比为 2.16 vs. 3.28^[124-126]。向外生长、假性坏死性改变以及假包膜 (肿瘤缓慢生长引起的压迫性萎缩所致) 是 1 型 pRCC 的典型征象。假包膜和广泛的坏死性改变导致肿瘤在肾外的部分呈球形。有巨大坏死灶的肿瘤易碎，容易发生自发性破裂，或者很小的创伤就可造成肿瘤破裂，随之造成腹膜后出血。1 型 pRCC 具有完好的假包膜可能与大部分 1 型 pRCC 尽管也存在坏死灶但不会发生破裂有关。坏死灶与增强 CT 影像中所显示的肿瘤中央低密度区域相一致，这一区域由活性肿瘤组织包绕，CT 表现为波形的对比增强边缘^[127]。

一些研究者将嗜酸细胞瘤型 pRCC 视作 3 型 pRCC，此类型没有包膜，没有大块坏死灶，肾外生长罕见且恶变潜能较低^[126]，然而这一亚型未被广泛接受^[113]。

3.4.3 嫌色细胞型肾细胞癌 (chRCC)

嫌色细胞型肾细胞癌的大体表现为浅黄褐色，肿瘤具有相对的同质性，质硬，边界清晰，无包膜。通常采用 Paner 等于 2010 年提出的一种特殊组织病理学分级系统而非 Fuhrman 分级系统进行分级^[119,120]。染色体 2、10、13、17 和 21 缺失是其典型的基因学改变^[128]。嫌色细胞型肾细胞癌预后相对较好，5 年无复发生存率和 CSS 分别为 89.3%、93.0%，10 年 CSS 为 88.9%^[129]。

3.5 结论

- 近 10 年间，体积较小的和偶发性肾肿瘤的发病率显著升高，但相当一部分 RCC 患者仍然表现为肿块可触及、血尿、副肿瘤症状及转移性症状 (LE: 3)。需要采用腹部 CT 或 MRI 和胸部影像学检查手段对 RCC 进行恰当分期 (LE: 3)。胸部 CT 是检测肺转移灶最敏感的方法，至少应该进行胸部 X 线摄片检查来进行胸部分期。在对无症状患者进行标准临床检查时，不需要进行常规骨扫描或脑部 CT 或 MRI 检查。
- 经皮肾肿瘤穿刺活检的使用越来越多：

- 对影像学检查结果未明确的肾脏肿块进行明确诊断;
- 适合非手术治疗 (积极监测、消融治疗) 的偶发性肾肿瘤患者的肿瘤组织学类型;
- 以及为转移性肾肿瘤患者选择最合适的靶向治疗。

3.6 推荐

	GR
推荐多期相对比增强腹部 CT 或 MRI 用于 RCC 患者的检查, 且认为其用于分期和诊断的效果相同。	B
多期相对比增强腹部 CT 或 MRI 是术前对肾肿瘤特征进行分析及分期的最合适影像学检查方法。	C
推荐胸部 CT 用于肺和纵膈的分期评估。	C
不常规推荐使用骨扫描。	C
如果没有既往的病理学检查结果, 那么推荐在消融治疗和全身治疗前进行肾肿瘤活检。	C
推荐经皮穿刺活检用于拟进行积极监测的患者。	C
应当采用同轴穿刺技术进行肾肿瘤经皮穿刺活检。	C

3.7 参考文献

- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998 Feb;51(2):203-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698>
- Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol 2010 Oct;58(4):588-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
- Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003 Aug;44(2):226-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
- Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003 Nov;170(5):1742-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002 Jan;20(1):289-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
- Sufran G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989 Aug;7(3):158-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>
- Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001 Jul;66(1):6-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
- Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006 Sep;7(9):735-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
- Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. Radiology 2005 Aug;236(2):441-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>
- Fan L, Lianfang D, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med 2008 Jun;27(6):875-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847>
- Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008]. J Radiol 2009 Jan;90(1 Pt 2):123-38. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280>
- Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. Eur J Radiol 2007 Nov;64(2):231-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175>

14. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310>
15. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009 May;64(5):517-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848>
16. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Dec;195(6):W421-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098174>
17. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012 Nov;265(2):468-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012463>
18. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008 Jul-Aug;28(4):985-1003.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625>
19. Gong IH, Hwang J, Choi DK, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012 Jan;187(1):344-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099987>
20. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT angiography. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):295-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548>
21. Shao P, Tang L, Li P, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dualsource computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1001-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695243>
22. Hora M, Stránský P, Trávníček I, et al. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours-a surgical perspective. *World J Urol* 2013 Oct;31(5):1171-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527675>
23. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan;71(1):47-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
24. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>
25. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-6. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
26. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Jun;28(3):253-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458484>
27. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64(764):683-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>
28. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009 Sep;74(3):535-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560>
29. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):326-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000497>
30. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>
31. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
32. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>

33. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S237-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
34. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
35. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
36. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2126-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720>
37. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990 Oct;36(4):300-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605>
38. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
39. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
40. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
41. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol* 1997 May;157(5):1852-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545>
42. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004 May;171(5):1802-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076280>
43. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
44. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339>
45. Lebre T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184-8;discussion 1188.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698122>
46. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Feb;188(2):563-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269>
47. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
48. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009 Mar;73(3):586-90;discussion 590-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118884>
49. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011 Feb;21(2):393-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129>
50. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):578-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449>
51. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1877-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148>

52. Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int* 2010 Apr;105(7):940-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888984>
53. Aribas BK, Arda K, Aktas E, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma* 2011;58(2):146-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21275465>
54. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, et al. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate? *AJR Am J Roentgenol* 2007 Mar;188(3):792-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312070>
55. Li G, Cuilleron M, Zhao A, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res* 2012 Aug;32(8):3463-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843931>
56. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005 Jul;174(1):44-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574>
57. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, et al. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol* 2011 Jun;35(6):827-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552112>
58. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol* 1999 May;161(5):1470-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210375>
59. Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, et al. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urology* 2010 Sep;76(3):610-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163843>
60. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, et al. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Aug;179(2):373-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130435>
61. Chyhrat A, Sanjmyatav J, Gajda M, et al. Multi-colour FISH on preoperative renal tumour biopsies to confirm the diagnosis of uncertain renal masses. *World J Urol* 2010 Jun;28(3):269-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20390284>
62. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004 Mar;59(3):262-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037139>
63. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Role of percutaneous image-guided biopsy in the evaluation of renal masses. *Urol Int* 2001;67(3):199-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598445>
64. Lechevallier E, André M, Barriol D, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology* 2000 Aug;216(2):506-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924578>
65. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003 May;180(5):1281-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704038>
66. Sofikerim M, Tatlisin A, Canoz O, et al. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology* 2010 Sep;76(3):614-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110106>
67. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1289-95;discussion 1296-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081679>
68. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology* 2012 Feb;79(2):372-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310755>
69. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int* 2006 May;97(5):946-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643475>
70. Thuillier C, Long JA, Lapouge O, et al. [Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of 53 cases]. *Prog Urol* 2008 Jul;18(7):435-9. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602603>

71. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, et al. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005 Dec;36(12):1309-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311125>
72. Reichelt O, Gajda M, Chyhray A, et al. Ultrasound-guided biopsy of homogenous solid renal masses. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1421-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306920>
73. Torp-Pedersen S, Juul N, Larsen T, et al. US-guided fine needle biopsy of solid renal masses--comparison of histology and cytology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137:41-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947839>
74. Jaff A, Molinié V, Mellot F, et al. Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Radiol* 2005 Aug;15(8):1721-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627185>
75. Kroeze SG, Huisman M, Verkooijen HM, et al. Real-time 3D fluoroscopy-guided large core needle biopsy of renal masses: a critical early evaluation according to the IDEAL recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 Jun;35(3):680-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822769>
76. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003 Mar;180(3):755-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591691>
77. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol* 2002 Oct;12(10):2518-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393>
78. Al Nazer M, Mourad WA. Successful grading of renal-cell carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 2000 Apr;22(4):223-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787141>
79. Amendola MA, Bree RL, Pollack HM, et al. Small renal cell carcinomas: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology* 1988 Mar;166(3):637-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3277239>
80. Andonian S, Okeke Z, Okeke DA, et al. Number of needle passes does not correlate with the diagnostic yield of renal fine needle aspiration cytology. *J Endourol* 2008 Oct;22(10):2377-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937600>
81. Bielsa Gali O, Arango Toro O, Cortadellas Angel R, et al. [The preoperative diagnosis of complex renal cystic masses]. *Arch Esp Urol* 1999 Jan-Feb;52(1):19-25. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101883>
82. Bishop JA, Hosler GA, Kulesza P, et al. Fine-needle aspiration of renal cell carcinoma: is accurate Fuhrman grading possible on cytologic material? *Diagn Cytopathol* 2011 Mar;39(3):168-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319316>
83. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, et al. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000 Jan;85(1):14-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937>
84. Cajulis RS, Katz RL, Dekmezian R, et al. Fine needle aspiration biopsy of renal cell carcinoma. Cytologic parameters and their concordance with histology and flow cytometric data. *Acta Cytol* 1993 May-Jun;37(3):367-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498138>
85. Campbell SC, Novick AC, Herts B, et al. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid renal masses: accuracy and morbidity. *Urology* 1997 Jul;50(1):25-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218014>
86. Civardi G, Cavanna L, Fornari F, et al. [Echographically guided, percutaneous, fine-needle puncture in the diagnosis of renal masses suspected of malignancy]. *Recenti Prog Med* 1986 Sep;77(9):420-2. [Article in Italian] [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3797794>
87. Cristallini EG, Paganelli C, Bolis GB. Role of fine-needle aspiration biopsy in the assessment of renal masses. *Diagn Cytopathol* 1991;7(1):32-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2026081>
88. Elder DD, Orell SR, Sage MR, et al. The diagnosis and local staging of renal cancer--an appraisal. *Aust N Z J Surg* 1984 Jun;54(3):219-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6590018>

89. García-Solano J, Acosta-Ortega J, Pérez-Guillermo M, et al. Solid renal masses in adults: image-guided fine-needle aspiration cytology and imaging techniques--"two heads better than one?". *Diagn Cytopathol* 2008 Jan;36(1):8-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18064683>
90. Haubek A, Lundorf E, Lauridsen KN. Diagnostic strategy in renal mass lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137:35-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947838>
91. Izumi K, Narimoto K, Sugimoto K, et al. The role of percutaneous needle biopsy in differentiation of renal tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010 Nov;40(11):1081-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601495>
92. Johnson PT, Nazarian LN, Feld RI, et al. Sonographically guided renal mass biopsy: indications and efficacy. *J Ultrasound Med* 2001 Jul;20(7):749-53; quiz 755.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444733>
93. Juul N, Torp-Pedersen S, Grønvald S, et al. Ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy of renal masses. *J Urol* 1985 Apr;133(4):579-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3884841>
94. Karp W, Ekelund L. Ultrasound, angiography and fine needle aspiration biopsy in diagnosis of renal neoplasms. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1979;20(4):649-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/525406>
95. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. *Diagn Cytopathol* 1996 Feb;14(1):14-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8834071>
96. Leiman G. Audit of fine needle aspiration cytology of 120 renal lesions. *Cytopathology* 1990;1(2):65-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2102349>
97. Li G, Cuilleron M, Cottier M, et al. The use of MN/CA9 gene expression in identifying malignant solid renal tumors. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):401-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387417>
98. Masoom S, Venkataraman G, Jensen J, et al. Renal FNA-based typing of renal masses remains a useful adjunctive modality: evaluation of 31 renal masses with correlative histology. *Cytopathology* 2009 Feb;20(1):50-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476991>
99. Mignon F, Mesurolle B, Ariche-Cohen M, et al. [Value of CT guided renal biopsies: retrospective review of 67 cases]. *J Radiol* 2001 Aug;82(8):907-11. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11604686>
100. Mondal A, Ghosh E. Fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of solid renal masses—a study of 92 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 1992 Oct;35(4):333-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1344223>
101. Nadel L, Baumgartner BR, Bernardino ME. Percutaneous renal biopsies: accuracy, safety, and indications. *Urol Radiol* 1986;8(2):67-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3024375>
102. Niceforo J, Coughlin BF. Diagnosis of renal cell carcinoma: value of fine-needle aspiration cytology in patients with metastases or contraindications to nephrectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Dec;161(6):1303-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8249747>
103. Orell SR, Langlois SL, Marshall VR. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of solid renal and adrenal masses. *Scand J Urol Nephrol* 1985;19(3):211-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3906863>
104. Pilotti S, Rilke F, Alasio L, Garbagnati F. The role of fine needle aspiration in the assessment of renal masses. *Acta Cytol* 1988 Jan-Feb;32(1):1-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336946>
105. Renshaw AA, Lee KR, Madge R, et al. Accuracy of fine needle aspiration in distinguishing subtypes of renal cell carcinoma. *Acta Cytol* 1997 Jul-Aug;41(4):987-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250289>
106. Richter F, Kasabian NG, Irwin RJ Jr, et al. Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies. *Urology* 2000 Mar;55(3):348-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699608>
107. Strojjan Fležar M, Gutnik H, Jeruc J, et al. Typing of renal tumors by morphological and immunocytochemical evaluation of fine needle aspirates. *Virchows Arch* 2011 Dec;459(6):607-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052200>

108. Tikkakoski T, Päivänsalo M, Apaja-Sarkkinen M, et al. Ultrasound-guided aspiration cytology of renal expansions. *Rontgenblatter* 1990 Dec;43(12):502-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2287877>
109. Todd TD, Dhurandhar B, Mody D, et al. Fine-needle aspiration of cystic lesions of the kidney. Morphologic spectrum and diagnostic problems in 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1999 Mar;111(3):317-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078106>
110. Truong LD, Todd TD, Dhurandhar B, et al. Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases. *Diagn Cytopathol* 1999 Jun;20(6):339-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352906>
111. Zardawi IM. Renal fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1999 Mar-Apr;43(2):184-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097707>
112. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004.
113. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct;37(10):1469-1489.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519>
114. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer* 2013 Apr;108(7):1541-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701>
115. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
116. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1309-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171681>
117. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug;188(2):391-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625>
118. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
119. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol* 2010 Sep;34(9):1233-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679882>
120. Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 2012 Jun;36(6):851-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367296>
121. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004 Jan;11(1):71-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699037>
122. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472>
123. Steffens S, Janssen M, Roos FC, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer* 2012 Oct;48(15):2347-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386>
124. Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 Feb;69(2):230-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070>
125. Gontero P, Ceratti G, Guglielmetti S, et al. Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008 Sep;102(6):697-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489525>
126. Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2012 Jan;187(1):54-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088335>

127. Ürge T, Hes O, Ferda J, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. World J Urol 2010 Aug;28(4):513-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20454896>
128. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. Int J Urol 2012 Oct;19(10):894-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715810>
129. Volpe A, Novara G, Antonelli A, et al; Surveillance and Treatment Update on Renal Neoplasms (SATURN) Project; Leading Urological No-Profit Foundation for Advanced Research (LUNA) Foundation. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int 2012 Jul;110(1):76-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044519>

4. 分类与预后因素

4.1 分类

临床和科学研究中常推荐使用 TNM 分期系统^[1]。然而，该系统仍需不断改进^[2]。最新版的 TNM 分期系统于 2010 年出版（表 4.1）。2010 版 TNM 分期系统的预后价值在单中心和多中心研究中均得到了验证^[3,4]。然而，仍然存在一些不确定因素：

- 随着保留肾单位手术越来越多地应用于局限性肿瘤的治疗，采用 4 cm 作为 T1 期肿瘤的分期临界值仍有待商榷。
- 有关 T2 期肿瘤按肿瘤体积进一步分亚期的意义受到质疑^[5]。
- 自从 2002 版 TNM 分期系统出版以来，存在肾窦脂肪组织侵犯的肿瘤即被归为 pT3a。然而越来越多的数据提示，肾窦脂肪组织侵犯的患者较外周脂肪组织侵犯的患者预后差，因此，存在肾窦脂肪组织侵犯的肿瘤不应该同样被纳入 pT3a 期中（LE: 3）^[6-8]。
- 一些亚分期（pT2b、pT3a、pT3c 和 pT4）之间可能存在重叠部分^[4]。
- 有关 N1~N2 亚分期的准确性已受到质疑^[9]（LE: 3）。为了对 RCC 患者进行充分的 M 分期，应该进行精确的术前影像学检查（目前应该做胸部和腹部 CT）^[10,11]（LE: 4）。

4.2 预后因素

影响预后的因素包括解剖学、组织学、临床和分子学因素。

4.2.1 解剖学因素

解剖学因素包括：肿瘤体积、静脉受累情况、肾包膜侵犯情况、肾上腺累及情况以及淋巴结和远处转移情况。这些因素通常均包括在通用的 TNM 分期系统中（表 4.1）。

表 4.1 2009 版 TNM 分期系统^[1]

T- 原发肿瘤	
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤局限于肾脏，最大径≤ 7 cm
	T1a 肿瘤局限于肾脏，最大径≤ 4 cm
	T1b 4 cm < 肿瘤最大径≤ 7 cm
T2	肿瘤局限于肾脏，最大径> 7 cm
	T2a 7 cm < 肿瘤最大径≤ 10 cm
	T2b 肿瘤局限于肾脏，最大径> 10 cm
T3	肿瘤侵犯主要静脉，或直接侵犯肾上腺，或侵犯肾周组织但不侵犯同侧的肾上腺、并且不超越 Gerota's 筋膜
	T3a 肿瘤侵犯肾静脉或肾静脉分支的肾段静脉（含肌层的静脉）或侵犯肾周脂肪和/或肾窦脂肪（肾孟旁脂肪），但未超出 Gerota's 筋膜
	T3b 肿瘤侵犯横膈膜下的下腔静脉
	T3c 肿瘤侵犯横膈膜上的下腔静脉或侵犯下腔静脉壁

T4	肿瘤侵犯超越 Gerota's 筋膜 (包括直接侵犯邻近肿瘤的同侧肾上腺)		
N- 区域淋巴结			
NX	区域淋巴结无法评估		
N0	无区域淋巴结转移		
N1	单个区域淋巴结转移		
N2	1 个以上区域淋巴结转移		
M- 远处转移			
M0	无远处转移		
M1	有远处转移		
TNM 分期			
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV期	T4	任何 N	M0
	任何 T	N2	M0
	任何 T	任何 N	M1

有关 TNM 分期的任何问题可参考: <http://www.uicc.org/tnm>。

目前已有学者提出一些客观的解剖学分类系统, 例如术前解剖学参数 (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical, PADUA) 分类系统、R.E.N.A.L. 肾测量法评分系统和 C-指数等, 旨在标准化地对肾肿瘤进行客观描述^[12-14]。这些系统涵盖了对肿瘤各项解剖学特征的评价, 如肿瘤大小、外向 / 内向性生长特性、是否临近集合管系统和肾窦以及位于肾脏的前方 / 后方等。

采用解剖学参数分类系统对肾肿瘤进行评估是有用的, 有助于对保留肾单位手术以及肿瘤消融术的潜在并发症进行客观预测。这些分类工具为制订治疗方案、提供患者咨询以及比较肾部分切除术与一系列肿瘤消融术提供了信息。然而, 当为每例患者进行最佳治疗选择时, 务必将解剖学评分与患者身体状况以及手术医师的经验结合起来考虑。

4.2.2 组织学因素

组织学因素包括 Fuhrman 核分级、RCC 亚型、肉瘤样特征、微血管侵犯、肿瘤坏死以及集合管系统侵犯。Fuhrman 核分级是目前应用最为广泛的 RCC 组织学分级系统^[15]。尽管会受到观察者自身和观察者之间差异的影响, 但 Fuhrman 核分级仍是一项独立的预后因素^[16]。研究提示简化的 2 层或 3 层 Fuhrman 核分级系统可能与经典的 4 层分级法具有同样的准确性^[17,18] (LE: 3)。

依据 WHO 分类^[19], RCC 可分为 3 个主要的组织学亚型: 传统亚型 (透明细胞亚型) (80%~90%); 乳头状亚型 (10%~15%) 和嫌色细胞亚型 (4%~5%)。在单因素分析中可观察到以下趋势: 嫌色细胞亚型的预后优于乳头状亚型, 优于传统亚型 (透明细胞型 RCC)^[20,21]。然而, 当依据肿瘤分期进行分层时, RCC 亚型所提供的预后信息没有意义^[21,22] (LE: 3)。

在乳头状 RCC 中, 学者已发现两个亚型具有不同的预后^[23]: 1 型是分级较低的肿瘤, 胞质嗜染, 且预后较好。2 型大部分为分级较高的肿瘤, 胞质嗜伊红, 发生转移的倾向风险高 (LE: 3)。

具有 Xp 11.2 异位的 RCC 预后不良^[24]。该类 RCC 发病率较低, 但对于年轻患者应该应作系统性处理。RCC 分类已通过细胞遗传学和基因组分析在分子水平上得以验证^[25-27] (LE: 2b)。

4.2.3 临床因素

临床因素包括患者一般情况、局部症状、恶病质、贫血状态和血小板计数^[28-31] (LE: 3)。

4.2.4 分子学因素

目前已对多种分子标志物进行了研究, 包括: 碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CA IX)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible

factor, HIF)、Ki67 (细胞增殖相关)、p53、磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) (细胞周期相关)、E- 钙黏蛋白、C- 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、骨桥蛋白^[32] 和 CD44 (细胞黏附)^[33,34] (LE: 3)。所有这些标记物中没有一种可以提高目前预测系统的准确性, 因此, 在常规临床实践中不推荐使用。最后, 虽然基因表达谱看似颇有前景, 但目前还不能作为新的相关预后因素予以采纳^[35]。

4.2.5 预后预测系统和列线图

预后预测系统和列线图将众多独立预后影响因素结合起来, 目前正得到广泛的研究和外部验证^[36-42]。这些系统在预测生存结局方面或许比单独应用 TNM 分期或 Fuhrman 分级更为准确 (LE: 3)。列线图的一项重要优势是其可以对不同预后影响因素的预测准确性 (predictive accuracy, PA) 进行客观评估。只有当其 PA 优于传统的术后组织学预后预测系统时, 新的预测方法才可被应用^[43]。最近, 已有学者设计出了具有较高 PA 的新型术前列线图^[44,45]。表 4.2 汇总了目前最具相关性的预后系统。

转移性肾细胞癌的预后评分见第 7 章。

4.3 结论与推荐

	LE
对于 RCC 患者, TNM 分期、Fuhrman 核分级和 RCC 亚型分类 (WHO, 2004; ^[21]) 可提供重要的预后信息。	2

推荐	GR
推荐使用目前的 TNM 分期系统。	B
推荐采用分级系统和 RCC 亚型分类系统。	B
推荐将预后预测系统用于转移性疾病患者。	B
对于局限性疾病患者, 不推荐常规使用综合性预后预测系统或列线图, 尽管这些系统可为临床试验纳入患者提供理论依据。	C
目前尚无分子预后标志物被推荐常规应用于临床。	C

表 4.2 常见局限性和转移性肾细胞癌预后模型中所含的解剖学、组织学和临床因素小结

预后模型		变量												
		TNM 分期	ECOG PS	Karnofsky PS	RCC 相关症状	Fuhrman 分级	肿瘤 坏死	肿瘤 体积	诊断与治 疗之间的 延迟	LDH	校正血钙 浓度	血红蛋白	中性粒细 胞计数	血小板 计数
局限性 肾细胞癌	UISS	X	X			X								
	SSIGN	X				X	X							
	术后 Karakiewicz 列线图	X			X	X		X						
转移性 肾细胞癌	MSKCC 预后系统			X					X	X	X	X		
	Heng 模型			X					X		X	X	X	X

ECOG PS= 东部肿瘤协作组织患者一般情况评分; LDH= 乳酸脱氢酶; MSKCC=Sloan-Kettering 纪念癌症中心; PS= 患者一般情况; SSIGN= 分期, 大小, 分级, 坏死; UISS= 加州大学洛杉

分校综合分期系统。

4.4 参考文献

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
<http://www.uicc.org/tnm>

2. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004 Jan;100(1):1-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>
3. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011 Jun;185(6):2035-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854>
4. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):588-95
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
5. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 2011 Feb;59(2):258-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030143>
6. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009 May;181(5):2027-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201>
7. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Jun;103(12):1622-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464>
8. Bedke J, Buse S, Pritsch M, et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int* 2009 May;103(10):1349-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147>
9. Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
10. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
11. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 Oct;21. Spec No:S237-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
12. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):786-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665284>
13. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009 Sep;182(3):844-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616235>
14. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010 May;183(5):1708-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299047>
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
16. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005 Feb;103(3):625-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
17. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007 Mar;109(5):868-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800>
18. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):775-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980>
19. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.

20. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May;27(5):612-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
21. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2763-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
22. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
23. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
24. Klatte T, Streubel B, Wrba F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012 May;137(5):761-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523215>
25. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
26. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
27. Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb;26(9):1346-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920>
28. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>
29. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
30. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May;171(5):1810-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
31. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep;172(3):858-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
32. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012 Sep;107(7):1131-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393>
33. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969>
34. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3;discussion 513-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116>
35. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan;3(1):e13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415>
36. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1):48-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
37. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1649-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>

38. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 2002 Dec;168(6):2395-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
39. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003 Apr;97(7):1663-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
40. 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 Clin Oncol 2004 Aug;22(16):3316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775>
41. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 2007 Apr;25(11):1316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
42. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. Eur Urol 2010 Jan;57(1):102-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
43. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2009 May;19(3):247-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492>
44. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. J Urol 2008 Jun;179(6):2146-51;discussion 2151.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735>
45. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2009 Feb;55(2):287-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>

5. 其他肾肿瘤

目前的肾上皮肿瘤分类在 2004 年的 WHO 专题论文中已有概述，通过现代免疫组织化学和分子生物学技术进行形态学研究，为肾上皮肿瘤分类系统的制订奠定了基础^[1]。修订版的组织病理学分类，即肾肿瘤 ISUP 温哥华分类已于 2013 年出版^[2]。这一分类系统很可能会成为新版 WHO 分类的基础。常见的透明细胞型肾细胞癌（cRCC）、乳头状肾细胞癌（pRCC）和嫌色细胞型肾细胞癌（chRCC）占肾脏恶性肿瘤的 85%~90%。详细内容见 3.4 章节。其他 10%~15% 的肾肿瘤包括一系列不常见的、散发的和家族性肿瘤，某些近期已有所描述，此外还包括一组未分类的肿瘤。

5.1 Bellini 集合管癌

Bellini 集合管癌是一种极罕见的 RCC，经常在就诊时已处于晚期。高达 40% 的患者在初次就诊时即已发生转移，大部分患者在初次诊断后 1~3 年内死亡。与 cRCC 相比，癌症特异性生存风险比为 4.49^[3]。目前对 Bellini 集合管癌生存结局进行分析的最大病例系列（n=81）研究显示，44% 的患者在诊断时即存在区域淋巴结转移，32% 的患者出现了远处转移。5 年、10 年生存率分别为 48%、14%^[4-6]。中位生存期为 30 个月^[7]。靶向治疗效果较差^[8]。

5.2 肾髓质癌

肾髓质癌是一种恶性程度极高的肿瘤，主要患病人群为携带镰状细胞基因的年轻黑人男性。然而，非携带镰状细胞基因的白人和西班牙裔病例也已有报告^[4]。通常认为肾髓质癌是集合管癌的一种亚型^[9]。肾髓质癌极为罕见，约占 10~20 岁年轻人群所有原发性肾肿瘤的 2%。95% 的患者在就诊

时疾病已有转移^[4,10,11]。中位生存期为 5 个月^[7]。单独采用手术治疗是不够的^[10]，全身治疗方案尚未明确，临床中已采用不同化疗方案对肾髓质癌进行治疗，另外，该肿瘤对放疗敏感。由于这类肿瘤较为罕见，不太可能及时开展随机试验^[12]。

5.3 肉瘤样肾细胞癌

肉瘤样 RCC 代表不同类型 RCC 的高级别转化体，并非是一种单独的组织学类型。RCC 的肉瘤样变化预示着预后不良^[13]。其癌症特异性生存风险比与 cRCC 进行过比较^[3]。全身治疗对转移性肉瘤样 RCC 效果较差。舒尼替尼治疗反应率低^[14]。吉西他滨和多柔比星联合也是一种治疗选择^[15]。（LE: 3）（GR: C）。

5.4 未分类肾细胞癌

未分类 RCC 是对不能归类为任何一种亚型的 RCC 的诊断性分类^[1]。

5.5 多房囊性肾细胞癌

多房囊性 RCC 是一种分化良好的透明细胞型 RCC^[16]。这一亚型在手术治疗的肾肿瘤中比例不到 4%^[2,17]。目前尚无文献对这类肿瘤的转移情况进行介绍^[2]。依据基于影像学标准的 Bosniak 分级，多房囊性 RCC 属于 Bosniak III 型囊性病变（偶尔属于 Bosniak II 型病变）^[18-20]。然而，III 型 Bosniak 病变也可能由肾混合性上皮间质瘤（mixed epithelial and stromal tumour of the kidney, MESTK）、囊性肾瘤（见 5.15 章节）或多房囊肿组成，上述这些肿瘤均为良性。在很多情况下，并不能通过术前活检和术中冰冻切片检查对该类肿瘤作出正确诊断。好在所有这些肿瘤均采用相同的手术治疗策略。因此如果技术上可行，当观察到肿瘤密度增强的时候，可以选择保留肾单位手术治疗复杂多房肾肿瘤^[16,17,19,20]（LE: 3, GR: B）。

5.6 嗜酸细胞瘤 / 嫌色细胞癌杂合性肾细胞癌

嗜酸细胞瘤 / 嫌色细胞癌杂合性肿瘤是一种含有嫌色细胞癌和嗜酸细胞瘤混合细胞成分的肿瘤。嗜酸细胞瘤 / 嫌色细胞癌杂合性肿瘤可见于 3 种临床病理情况：散发，与肾嗜酸细胞增多症 / 双侧嗜酸细胞腺瘤相关，或者见于患有 Birt-Hogg-Dubé 综合征（一种罕见的常染色体显性遗传综合征，基因位点位于 17p11.2，以皮肤血肿和多发性肾肿瘤为特征）患者^[2]。因为尚无有关肿瘤恶性生物学行为证据的记录，所以该肿瘤似乎表现为惰性生物学行为。然而，这类肿瘤可能具有低度恶变潜能，对嫌色细胞癌患者应进行随访^[21,22]。

5.7 MiT 家族异位相关肾细胞癌

MiT 家族异位相关 RCC（translocation renal cell carcinomas, TRCC）是一种主要发生于年轻患者的罕见肿瘤，仅有 25% 的患者年龄在 40 岁以上。TRCC 包括 2 种主要亚型，其异位发生于染色体 6p21 或 Xp11.2。2 种亚型均为恶性肿瘤^[2]。在临床实践中，VEGF 靶向药物对 2 种亚型似乎都显示了一定的疗效^[23-26]。

5.8 管状囊性肾细胞癌

管状囊性肾细胞癌（tubulocystic renal cell carcinoma, TCRCC）主要见于男性，发病年龄跨度相当大。与 pRCC 可能有一定的相关性。TCRCC 常含有囊性成分，因此按影像学分类可能会常将其分类为 Bosniak III 型或 IV 型。TCRCC 具有明确的恶变潜能，但所报道的绝大多数（90%）TCRCC 表现为惰性生物学行为^[2,27]。

5.9 黏液性小管状及梭形细胞癌

这类肿瘤与肾亨利氏（Henle）环有关。大部分黏液性小管状及梭形细胞癌表现为低级别^[1,2,4,28]。

5.10 终末期肾病相关肿瘤，获得性囊性疾病相关性肾细胞癌

囊性退行性变 [获得性囊性肾脏疾病（acquired cystic kidney disease, ACKD）] 和 RCC 的发病率增高是终末期肾病（end-stage kidney disease, ESKD）的典型表现。接受透析的患者中获得性囊性肾脏疾病的发病率约为 50%，但也取决于透析的持续时间、性别（男性的发病率是女性的 3 倍）以及评估方法的诊断标准。自体终末期肾病相关 RCC 的发病率约为 4%。一生中发生 RCC 的风险比一般人群至少高 10 倍。与散发性 RCC 相比，与终末期肾病和获得性囊性肾脏疾病相关的 RCC 以多中心和双侧为特征，见于更年轻的患者（大多数为男性），侵袭性较低^[29,30]。有关终末期肾病相关 RCC 相对惰性的表现仅与诊断模式有关、而与特定终末期肾病相关分子通路无关的说法仍然有待确认^[30]。接受肾移植治疗的患者其自体肾发生的 RCC 与那些只接受透析治疗的患者所发生的 RCC 相比，表现出许多更理想的临床、病理和生存结局特征。需开展进一步的研究来明确这一表现是否与特定分子通路有关或者与诊断模式相关的偏倚有关^[31]。虽然终末期肾病相关 RCC 的组织学谱与散发性 RCC 的相似，但其最主要的组织学类型是 pRCC，终末期肾病相关 RCC 及散发性 RCC 中 pRCC 的比例分别为 41%~71% 与 10%。其他肿瘤大部分为 cRCC^[4,29,30]。一种特定的 RCC 亚型只发生在终末期肾脏，特别好发于患有获得性囊性疾病的终末期肾病患者，这一亚型在获得性囊性疾病相关性 RCC（acquired cystic disease-associated RCC, ACD-RCC）中有详细描述^[2]。终末期肾病患者应当每年接受一次肾脏超声检查。可以采用微创根治性肾切除术对这部分患者进行治疗，此方法较为安全^[32]。

5.11 透明细胞（小管状）乳头状肾细胞癌，肾血管肌腺瘤性肿瘤

透明细胞（小管状）乳头状 RCC 最初报道见于终末期肾病患者；然而，后来报道的大多数病例都是散发病例。文献中对长期随访的病例报道很少；然而，已发表的数据提示这些肿瘤表现为惰性生物学行为。尚未报道有病例发生转移^[2]。

具有相同形态学和免疫表型特征但主要成分为平滑肌间质的肿瘤已在肾血管肌腺瘤性肿瘤（renal angiomyomatous tumour, RAT）中进行了介绍^[2,33]。

5.12 神经母细胞瘤相关肾肿瘤

这类肿瘤是一种见于儿童神经母细胞瘤长期幸存者的极罕见肿瘤，这些患者发生肾肿瘤的风险增高 329 倍。这类肿瘤具有异质性，呈嗜酸性特征。主要见于儿童（两性均可见）^[4]。

5.13 乳头状腺瘤

乳头状腺瘤是核分级较低、呈乳头状或管状生长的肿瘤，直径 ≤ 5 mm^[1]。这些肿瘤太小以至于仅偶然在肾切除标本中发现。

5.14 后肾肿瘤

后肾肿瘤被分为后肾腺瘤、后肾腺纤维瘤和后肾间质瘤。这些都是非常罕见的良性肿瘤，采用手术切除治疗即可^[1]。

5.15 囊性肾瘤 / 混合性上皮间质瘤

这类肿瘤亦称为肾上皮间质瘤（renal epithelial and stromal tumour, REST）。REST 是一种新的概念，包括 2 种良性的混合性间叶细胞及上皮细胞肿瘤：囊性肾瘤和混合性上皮间质瘤^[34]。影像学研究已经显示，大部分 REST 囊性肿块为 Bosniak III 型，很少为 Bosniak II 型或 IV 型^[18,20]。尽管有极少病例报告显示 REST 存在侵袭性行为，但这 2 种肿瘤通常都被认为是良性的，且手术切除便可治愈^[34]。

5.16 嗜酸细胞腺瘤

肾嗜酸细胞腺瘤为良性肿瘤^[1]，约占所有肾肿瘤的3%~7%^[35]。单凭影像学表现来区分嗜酸细胞腺瘤和RCC是不可靠的。组织病理学诊断仍然是参考标准^[36,37]。尽管仅通过一次经皮活检便可作出术前诊断，但诊断的特异性较低，因为嗜酸瘤细胞亦见于cRCC（RCC粒细胞变异体）、pRCC嗜伊红细胞变异体（2型）以及pRCC嗜酸瘤细胞变异体。在部分特定的经组织学验证的嗜酸细胞腺瘤患者中可考虑采用“等待观察”策略。替代治疗方法有肾部分切除术和微创疗法^[38,39]。

5.17 遗传性肾肿瘤

遗传性肾肿瘤见于下列疾病：Von Hippel-Lindau综合征、遗传性pRCC、Birt-Hogg-Dubé综合征（参见嗜酸细胞腺瘤-嫌色细胞癌杂交瘤）、遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌（hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC）、结节性硬化综合征、琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase, SDH）种系突变、非息肉性结直肠癌综合征、甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征、PTEN错构瘤综合征、组成性3号染色体异位以及家族性非综合征型透明细胞型RCC。肾髓质癌（见上文）也可被纳入遗传性肾肿瘤，因为其与遗传性血红蛋白病相关^[1,2,39-41]：

- Von Hippel-Lindau为常染色体显性遗传（autosomal dominant, AD）。具有多发性cRCC（见于高达65%的患病个体）和多种肾外表现的特征^[41]。
- 遗传性乳头状RCC是一种具有不完全外显率的AD。在MET原癌基因（7q31）存在活化突变^[41]。
- 遗传性平滑肌瘤病RCC相关RCC是一种AD，受累基因为染色体1q42.3-q43的延胡索酸酶基因发生种系突变。这些患者常患有多发性皮肤和子宫平滑肌瘤。1/3的患者患有RCC，绝大多数处于疾病晚期^[2,41]。
- 结节性硬化综合征。肿瘤抑制基因TSC1或TSC2发生突变。患者常见3种双侧肾肿块：多发性血管平滑肌脂肪瘤、为数不少的肾囊肿以及较少见的RCC^[41]。

5.18 间叶组织肿瘤

间叶组织肿瘤包括不同类型的良性肿瘤和肉瘤，除了血管平滑肌脂肪瘤之外，相对罕见。

5.18.1 血管平滑肌脂肪瘤

血管平滑肌脂肪瘤（angiomyolipoma, AML）是一种良性的间叶组织肿瘤，由不同比例的脂肪组织、梭形和上皮样平滑肌细胞以及异常厚壁血管组成。可偶发，女性的发病率是男性的4倍。AML也可见于结节性硬化（tuberous sclerosis, TS。见上述遗传性肾肿瘤），当肾AML呈多发性、双侧发病且体积较大时，可能导致自发性出血。AML约占手术切除肿瘤的1%。常可通过超声、CT和MRI检查发现肿瘤存在脂肪组织而作出诊断。活检几乎没有帮助。术前或许难以对主要由平滑肌细胞与上皮细胞组成的肿瘤进行区分。AML可见于淋巴结中的TS，但这不是转移性疾病，而是一种多中心、多源性疾病。AML可由肾静脉甚至下腔静脉的嗜血管生长引起。伴有淋巴结受累和瘤栓的AML是良性的。只有上皮样AML是AML的潜在恶性变异体^[1,42]。AML生长缓慢且持续（0.088 cm/年），患病率通常很低^[43]。肾AML的主要并发症是腹膜后出血或尿路集合小管系统出血，这可能会威胁生命^[44]。出血倾向与肿瘤的血管成分如不规则血管和动脉瘤血管有关^[44]。出血的主要风险因素有肿瘤体积、肿瘤血管成分的分级以及TS的出现^[44,45]。进行干预的主要指征包括疼痛、出血以及出现疑似恶性肿瘤的症状。

虽然部分AML病例可能需要采用完全肾切除术治疗，但大部分AML可通过保守的保留肾单位的方法进行治疗^[45]（LE：3）。在标准的外科干预措施中，可以使用选择性动脉栓塞（selective arterial embolisation, SAE）和射频消融术（radiofrequency ablation, RFA）^[43,44,46]进行治疗。尽管在紧急情况下，采用SAE控制出血是有效的，但其在AML长期治疗中的作用有限^[47]。采用m-TOR抑制剂进行药物治疗的临床试验正在进行中^[48]，西罗莫司可与延期手术联合使用^[49]。

5.19 正在出现的 / 暂时性的新型肿瘤类型

需要对新的肿瘤类型的进行进一步报道，以更好地理解这些非常见肿瘤的内在特征和表现^[2]：

- 甲状腺滤泡癌样肾细胞癌：一种与分化良好的甲状腺滤泡肿瘤极为相似的罕见肿瘤。文献报

表 5.1 其他恶性肾肿瘤及其治疗推荐小结（GR：C）

类型	恶性程度	局限期肿瘤的治疗
RCC 肉瘤样变体	高	手术
多房性透明细胞 RCC	低，无转移	手术，NSS*
Bellini 集合管癌	高，极具侵袭性	手术，用于转移性疾病仍处于讨论阶段
肾髓质癌	高，极具侵袭性	手术
异位型 RCC Xp11.2	高	手术
异位型 RCC t（6；11）	低	手术，NSS
黏液性小管状和梭形细胞癌	中度	手术，NSS
获得性囊性疾病相关性 RCC	低	手术
透明细胞（小管状）乳头状 RCC	低	手术，NSS
嗜酸细胞瘤 / 嫌色细胞瘤杂合性肿瘤	低	手术，NSS
后肾肿瘤	良性	手术，NSS
囊性肾瘤 / 混合性上皮间质瘤	低 / 良性	手术，NSS
嗜酸细胞腺瘤	良性	观察（在经组织学确认的情况下） / 手术，NSS
遗传性肾肿瘤	高	手术，NSS
血管平滑肌脂肪瘤	良性	仅在非常合适的患者中考虑给予治疗
未分类 RCC	可变	手术，NSS

*NSS= 保留肾单位手术。

道的病例不足 15 例^[2]。

- 琥珀酸脱氢酶 B 突变相关性 RCC。
- ALK 异位 RCC（ALK- 间变性淋巴瘤激酶）。

5.20 小结

肾肿瘤包含一系列不同类型的肿瘤，其中 15% 为良性肿瘤，鉴于良性肿瘤有发生恶变的可能性，因此务必对所有肾肿瘤进行检查（例如影像学检查和活检等）和判断。

5.21 结论与推荐

结论	LE
除了血管平滑肌脂肪瘤之外，无法基于影像学检查将这些不常见的肾肿瘤与 RCC 区分开来，因此，应当采用与 RCC 相同的治疗方式。	3
对于经活检证实的嗜酸细胞腺瘤，可选择等待观察法。	3
对于不常见的晚期肾肿瘤，不存在标准化的肿瘤治疗方法。	3

推荐	GR
≥III型的 Bosniak 囊肿应当被视作 RCC 并给予相应的治疗。	C
存在下列情况的血管平滑肌脂肪瘤患者可考虑进行治疗（手术、热消融术及选择性动脉栓塞）： • 肿瘤较大 [并不存在推荐的干预阈值，既往推荐的 >（3）4 cm 备受争论]； • 育龄期女性； • 患者可能没有条件接受随访或及时接受急诊治疗。 优先选用保留肾单位手术。	C

5.22 参考文献

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004: p. 9-87.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al; The ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct;37(10):1469-1489.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519>
3. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug;188(2):391-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625>
4. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>
5. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma in Japan: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006 Jul;176(1):40-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753362>
6. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1140-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>
7. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012 Jul;80(1):140-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626576>
8. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2011 Jun;35(6):368-71. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372>
9. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012 Sep;36(9):1265-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895263>
10. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology* 2007 Nov;70(5):878-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068443>
11. Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007 Sep;20(9):914-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643096>
12. Walsh AM, Fiveash JB, Reddy AT, et al. Response to radiation in renal medullary carcinoma. *Rare Tumors* 2011 Jul;3(3):e32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066039>
13. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Mar;25(3):275-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224597>
14. Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol* 2011 Oct;34(5):454-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127411>
15. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology* 2011;80(3-4):214-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184>
16. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012 Aug;27(8):969-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763870>
17. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Nov;70(5):900-4: discussion 904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068445>
18. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005 Sep;66(3):484-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140062>
19. Limb J, Santiago L, Kaswick J, et al. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. *J Endourol* 2002 Mar;16(2):79-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962559>

20. Hora M, Hes O, Michal M, et al. Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III)-possible 'common' histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Int Urol Nephrol* 2005 Dec;37(4): 743-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362592>
21. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010 Apr;456(4):355-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300772>
22. Waldert M, Klatte T, Haitel A, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):661-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477583>
23. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* 2010 Nov;116(22): 5219-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665500>
24. Liu Y, Xu B, Chen F, et al. Recent Advances in Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocations/TFE Gene Fusions. *N A J Med Sci* 2012;5(1):43-7.
<http://www.najms.net/v5i1toc/>
25. Hora M, Hes O, Ürgü T, et al. A Distinctive translocation carcinoma of the kidney ['rosette-like forming', t(6;11), HMB45 positive renal tumor]. *Int Urol Nephrol* 2009 Sep;41(3):553-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18998233>
26. Ishihara A, Yamashita Y, Takamori H, et al. Renal carcinoma with (6;11)(p21;q12) translocation: report of an adult case. *Pathol Int* 2011 Sep;61(9):539-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884304>
27. Hora M, Ürgü T, Eret V, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. *World J Urol* 2011 Jun;29(3):349-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107846>
28. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathol* 2002 Dec; 41:549-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460208>
29. Hora M, Hes O, Reischig T, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008 Dec;40(10): 3354-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388>
30. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al; Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011 Aug;60(2):366-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377780>
31. Gigante M, Neuzillet Y, Patard JJ, et al. The members of the Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) and Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie (CTAFU). Renal cell carcinoma (RCC) arising in native kidneys of dialyzed and transplant patients: are they different entities? *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E570-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726451>
32. Klatte T, Marberger M. Renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant patients. *Curr Opin Urol* 2011 Sep;21(5):376-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730855>
33. Michal M, Hes O, Kuroda N, et al. Difference between RAT and clear cell papillary renal cell carcinoma/ clear renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2009 Jun;454(6):719.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471960>
34. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1237-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006141>
35. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003 Jul;18(3):935-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792905>

36. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009 May;64(5):517-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848>
37. Bird VG, Kanagarajah P, Morillo G, et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. *World J Urol* 2011 Dec;29(6):787-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717829>
38. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1444-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366>
39. Kawaguchi S, Fernandes KA, Finelli A, et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1218-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849182>
40. Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, et al. [Hereditary renal cancer]. *Actas Urol Esp* 2009 Feb;33(2):127-33. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418834>
41. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol* 2013 Jul;20(4):245-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752087>
42. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011 Feb;35(2):161-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263237>
43. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010 Nov;24(11):1883-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915>
44. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1155-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125>
45. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1315-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384>
46. Oesterling JE, Fishamn EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986 Jun;135(6):1121-4. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520013>
47. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010 Jan;105(1):101-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493268>
48. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011 Jun;17(12):4071-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525172>
49. Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012 Dec;44(6):1657-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054313>

6. 局限性肾细胞癌的治疗和转移性肾细胞癌的局部治疗

一项系统综述支持 6.1~6.3 章节的研究结果。该系统综述纳入了有关局限性肾细胞癌（T1~2N0M0）手术治疗的所有文献^[1,2]，同时包括随机和半随机对照研究。由于随机对照研究的数量有限，该系统综述也纳入了非随机研究、有对照的前瞻性观察研究、回顾性匹配研究以及基于完善数据库的比较研究。考虑到选择偏倚存在固有风险，并未纳入无对照研究（如病例报告）、回顾性非匹配研究以及图表评论。关于系统评价方法，在其他研究中已有详细报道^[1,2]。本版指南中文文献更新截止至 2013 年 5 月 31 日^[3]。

6.1 手术治疗

6.1.1 保留肾单位手术与根治性肾切除术

基于已报道的肿瘤学和生活质量结果，目前研究证据表明，局限性 RCC 最好采用保留肾单位手术（nephron-sparing surgery, NSS；或肾部分切除术），而不是根治性肾切除术，无论采取何种根治性切除方法。

一项研究比较开放肾部分切除术与开放根治性肾切除术的治疗效果，结果发现预估的 5 年癌症特异性生存（cancer specific survival, CSS）大致相当^[4-7]。这个结果已第一次被前瞻性 RCT 所证实。该 RCT 纳入患者的特征为单发肾脏肿瘤≤5 cm，肿瘤分期为 T1~2N0M0，对侧肾功能正常，WHO PS 为 0~2。在术后 9.3 年进行生存随访时，接受根治性肾切除术的患者中 198 例（72.5%）仍存活，而接受肾部分切除术的患者中 173 例（64.4%）仍存活。CSS 分别为 98.5% 和 97%。肾切除术组有 1 例患者局部复发，而肾部分切除术组有 6 例^[8]。

对于直径≤4 cm 的肾癌，一些研究比较了肾部分切除术与根治性肾切除术（开放或腹腔镜）的效果^[9-13]。在校正患者临床特征后，接受根治性肾切除术的患者全因死亡率增加。而对于直径在 4~7 cm 的 RCC，肾部分切除术和根治性肾切除术的 CSS 没有差异^[12,14-21]。此外，采用腹腔镜肾部分切除术与根治性肾切除术治疗直径>4 cm 的 RCC，发现总生存（overall survival, OS）、CSS 和无复发生存率（recurrence-free survival rate, RFS）没有区别^[22]。而且，一项关于老年患者的回顾性匹配研究发现，肾部分切除术的 CSS 为 98%，根治性肾切除术的 CSS 为 95%^[23]。

其他研究比较了开放性肾部分切除术和根治性肾切除术的生活质量和安全性^[4-7,19,20,24-26]。结果表明，住院时间^[5,6,26]、输血^[5,24,26]或平均失血量^[5,26]没有差异。一般情况下，文献报道的并发症发生率并不一致，尚不清楚哪种手术方式并发症发生率更低^[27]。一项研究发现，开放手术组的平均手术时间较长^[27]，但是其他研究没有发现这种差异^[28]。有三项研究一致报道，与肾部分切除术相比，接受根治性肾切除术的患者肾功能较差^[4,7]。在校正糖尿病、高血压和年龄后，接受根治性肾切除术的患者，其术后肾功能受损的比例更大^[7]。

对于 4~7 cm 的 RCC，一项基于数据库的综述比较了开放性肾部分切除术与腹腔镜根治性肾切除术。结果发现，接受开放性肾部分切除术的患者，术后肌酐水平仅缓慢增加^[15]。另一项研究比较了均使用腹腔镜的肾部分切除术与根治性肾切除术，结果发现，肾部分切除术组肾小球滤过率下降的更少，而根治性肾切除术组有更大比例的患者并发囊性肾脏疾病（cystic kidney disease, CKD）^[22]。另一项基于数据库的综述^[29]对腹腔镜部分与腹腔镜根治性肾切除术用于>4 cm 的 RCC 进行了比较。结果显示，腹腔镜根治性肾切除术组术后估计 GFR 降低幅度显著更大，且术后 CKD 2 期患者比例增幅也更大。

两项研究报告 RCC 术后的生活质量。接受肾部分切除术的患者，其生活质量的多项评分更高^[25]。而接受根治性肾切除术的患者，他们更为担忧术后只剩一个肾脏。对于直径<4 cm 的肾脏肿瘤，若患者对侧肾功能正常，无论采取何种治疗措施，治疗后患者生活质量评分都非常高，这与诊断前的评分相匹配。若患者并发症发生率较高，其生活质量评分显然会比较低^[5]。

无前瞻性的研究比较根治性肾切除术与微创消融手术的肿瘤学结果。一项研究比较射频消融术、根治性肾切除术或肾部分切除术治疗 T1a 期肾细胞癌，发现 3 种治疗方式的 CSS 均为 100%^[30]。

目前的肿瘤预后证据表明，如果患者一般状况和肿瘤特征允许，局限性 RCC 最好采用肾部分切除术，而非根治性肾切除术，无论采取何种根治性切除方法。若有必要行开放手术，开放性肾部分切除术的肿瘤学结果至少和开放性根治性肾切除术效果一样好。而且，当技术上可行时，肾部分切除术应当是更好的治疗方式。

然而，对一些局限性 RCC 患者，肾部分切除术并不适合：

- 局部进展的晚期肿瘤；
- 肿瘤处于特殊位置，肾部分切除术在技术上不可行；
- 患者的一般健康状况显著恶化。

在上述情况下，彻底切除带肿瘤的肾脏仍然是根治性的治疗策略。通过开放或腹腔镜手术，能完全切除肾脏原发肿瘤，为治愈疾病提供了合理的机会。

6.1.2 相关技术

6.1.2.1 肾上腺切除术

一项前瞻性的半随机对照研究对有无肾上腺切除的根治性肾切除术或肾部分切除术进行了比较^[31]。多因素分析显示，肿瘤位于肾脏上极并不能预测是否伴有肾上腺浸润，而肿瘤大小具有预测作用。无论是否同时行肾上腺切除术，5年或10年总生存率没有明显区别。基于放射学和术中发现判断是否应同时切除肾上腺。在2065例患者中，只有48例进行同侧肾上腺切除，其中42例病理显示为良性病变。

6.1.2.2 淋巴结清扫术

淋巴结清扫术（lymph node dissection, LND）在肾细胞癌中的作用仍存在争议^[32]。淋巴结临床评估基于CT/MRI的淋巴结肿大情况以及术中直接触诊。只有不到20%的临床阳性的淋巴结（clinically positive, cN+）被病理证实为转移性病变（pN+）^[33]。CT/MRI无法检测正常大小淋巴结中的微小转移灶^[34]，扩大的淋巴结清扫术（extended LND, e-LND）并行组织病理学检查仍然是正确评估淋巴结情况的唯一方式。

在存在临床阳性淋巴结（cN+）的情况下，LND似乎总是合理的^[34]。然而，LND的范围仍存在争议^[34]。已经有6项临床研究报告患者的临床淋巴结阴性（cN0期）^[32]，包括1项随机对照研究^[33]和5项比较研究^[35-39]。一系列回顾研究支持LND可能对高危患者有益的假设（肿瘤直径>10 cm，临床分期T3~T4，高Fuhrman分级，肉瘤样特征的存在或凝固性肿瘤坏死）^[34,40]。然而，在EORTC的随机研究中，只有4%的cN0期患者淋巴结的最后病理检查为阳性，这提示在大多数情况下LND是过度治疗方式^[33]。

较低质量的临床试验表明，扩大的LND应涉及同侧大血管和下腔静脉间的区域，从横隔膜到髂总动脉淋巴结。高达35%~45%的患者累及下腔静脉淋巴结，但无脐部浸润^[34,35,41]。因此，至少应清扫15个淋巴结^[42,43]。前哨LND是一种观察方法^[44,45]。已证明，阳性淋巴结数量少（<4）且不存在淋巴结外浸润的患者，其预后更好^[46,47]。已有研究提出用术前列线图来预测pN+的淋巴结状态^[48]。

6.1.2.3 肾动脉栓塞术

在常规肾切除术前，行肿瘤栓塞术没有任何益处^[49,50]。但是对于不宜手术或病变不可切除的患者，肿瘤栓塞有助于缓解肉眼血尿或腰部疼痛症状^[51-53]。在切除血供丰富的骨或脊髓转移灶前，肿瘤栓塞可减少术中失血量^[54]。对于选定的骨或脊柱旁转移并伴有疼痛的患者，肿瘤栓塞可以帮助缓解症状^[55]。

6.1.2.4 结论与推荐

结论	LE
对于局限性肾肿瘤（cT1），肾部分切除术与根治性肾切除术的疗效相似。	1b
在肾部分切除术与根治性肾切除术中，切除同侧肾上腺并不提供生存优势。	3
对于局限性肾肿瘤或无淋巴结转移临床证据的患者，根治性肾切除同时行淋巴结清扫没有生存优势。	1b
对于局限性肾肿瘤伴淋巴结肿大的患者，淋巴结清扫的生存获益目前还不清楚，在这些情况下行淋巴结清扫有助于肿瘤分期。	3
患者不宜手术时，栓塞有助于缓解肉眼血尿或腰部疼痛症状。	3

推荐	GR
对于局限性 RCC，推荐手术治疗，可治愈患者。	B
对于 T1a 患者，推荐保留肾单位手术。	A
对于 T1b 患者，只要技术上可行，推荐首选保留肾单位手术。	B
若无肾上腺浸润的证据，不建议行同侧肾上腺切除术。	B
对于局限性肿瘤，若无淋巴结浸润的临床证据，不建议行淋巴结清扫术。	A
若患者淋巴结肿大，可行淋巴结清扫术，用于肿瘤分期或局部控制。	C

6.2 根治性肾切除术和肾部分切除术的手术技巧

6.2.1 根治性肾切除术的手术技巧

目前，尚无前瞻性 RCT 比较腹腔镜根治性肾切除术和开放性根治性肾切除术之间肿瘤学结果的差异，有一项队列研究^[56]和一项回顾性研究认为两者之间的肿瘤学结果无显著性差异，但这些研究存在较大的方法学缺陷^[5,57,58]。一项 RCT^[59]和两项非随机研究^[5,56]认为，相比开放性手术，腹腔镜根治性肾切除术的住院时间明显缩短，术后镇痛药的使用明显减少，术后恢复期也大大缩短^[56]。两种手术患者之间的输血率没有差异，但腹腔镜手术的围手术期出血量明显少于开放手术^[5,56,59]。两种手术方式的手术并发症发生率都较低，并且差异不明显，但开放手术的手术时间较短。两种手术之间术后生活质量评分无明显差异^[5]。

根治性肾切除术的手术入路分为经腹入路和后腹膜入路两种方式。两项随机对照研究^[60,61]和一项半随机研究^[62]认为两种手术入路的肿瘤学结果无差异，术后生活质量相关指标的比较也无明显差异。

一项 RCT^[62]和一项基于数据库的回顾性研究^[27]比较了手助腹腔镜和传统腹腔镜根治性肾切除术的差别，两种手术方式的 5 年总体生存率、癌症特异性生存率和无复发生存率相近。手助腹腔镜的手术时间较短，而传统腹腔镜的住院时间和下床活动时间较短^[27,62]。但这些研究的缺点是样本量较小。

一项小规模的前瞻性队列研究比较了机器人辅助腹腔镜根治性肾切除术和传统腹腔镜根治性肾切除术的差别^[63]。两种手术方式均未发现局部复发、穿刺孔转移和远处转移，但这项研究的样本量较小，而且随访时间不足 1 年。一些观察性的队列研究比较了单孔腹腔镜（n=14）和传统的 3 孔腹腔镜（n=15）根治性肾切除术，发现两者之间围手术期指标也无明显差别^[64,65]。

6.2.2 肾部分切除术的手术技巧

许多研究对比了腹腔镜肾部分切除术和开放性肾部分切除术，研究发现，在开展腹腔镜手术的中心，两种手术方式的无进展生存期^[66-69]和总体生存期^[68,69]没有明显差别。大部分研究认为腹腔镜肾部分切除术的出血量较少^[66,68,70]，但也有一项基于数据库的回顾性研究认为腹腔镜手术的输血率反而更高^[66]。两种手术方式的术后死亡率^[66,68]、深静脉血栓发生率^[68]和肺栓塞发生率无明显差异。但是腹腔镜肾部分切除术的手术时间^[67-69]和术中热缺血时间^[66,68,70,71]都相对较长。一项病例对照研究发现，腹腔镜肾部分切除术患者术后短期内 GFR 降低较开放手术更明显^[69]，但长期随访（3.6 年）结果显示两者之间无差异。另一项对照研究认为，手术方式的选择不作为肾部分切除术患者术后发生慢性肾脏病的独立预测因素^[71]。

经腹途径和腹膜后途径腹腔镜肾部分切除术具有相似的围手术期结果^[72]。一项大宗病例的多中心回顾性对照研究和一项单中心的对照研究均发现，采用单纯的肾肿瘤摘除术可以达到与标准的肾部分切除术和根治性肾切除术类似的无进展生存期和癌症特异性生存期^[73,74]。

一些研究报道，对于一些选择好的病例可以采用不阻断肾动脉的腹腔镜肾部分切除术和单孔腹腔镜肾部分切除术，研究显示了其可行性，但是仍需要大宗病例研究证明这些手术方式的安全性和临床地位^[75,76]。

目前，尚无研究对比机器人辅助腹腔镜肾部分切除术和传统腹腔镜肾部分切除术的肿瘤学结果。一项前瞻性的对照研究对比了两种手术方式的手术效果，研究发现，对于中高难度的肾肿瘤而言，机器人辅助手术的手术时间和术中热缺血时间都较传统腹腔镜手术明显缩短^[77]。最近的两项荟萃分析对样本量相对较小的病例系列进行了分析，结果显示两组的围手术期结局相当，机器人辅助肾部分切除术组的热缺血时间较短^[78,79]。

6.2.3 结论与推荐

结论	LE
腹腔镜根治性肾切除术相比开放性根治性肾切除术的并发症发生率较低。	1b
对于 T1~T2a 期的肿瘤，腹腔镜与开放性根治性肾切除术具有类似的肿瘤学结果。	2a
对于合适患者可以进行肾部分切除术，根据医师的经验和手术技巧选择开放性、传统腹腔镜或机器人辅助腹腔镜手术方式。	2b

推荐	GR
对于 T2 期肿瘤和保留肾单位手术难以处理的局限性肾癌，推荐进行腹腔镜根治性肾切除术。	B
对于可以采用保留肾单位手术处理的 T1 期肿瘤，不推荐进行腹腔镜根治性肾切除术。	A

6.3 替代手术的治疗方法

6.3.1 手术对比非手术治疗

一些基于人群的研究（来源于 SEER 数据库）比较了手术治疗（根治性肾切除术与肾部分切除术）与非手术治疗处理 < 4 cm 肾脏肿瘤的肿瘤学效果。整个数据库的分析一致表明，与非手术治疗相比，手术治疗的癌症特异性死亡率明显较低^[80,81]。尽管其中的一些研究两组间相互匹配，但是它们存在分配偏倚的局限性：分配到非手术治疗组的患者年龄更大且更加虚弱，不适宜施行手术。事实上，非手术治疗组中其他原因引起的死亡率明显超过肾切除组^[80]。针对高龄患者（> 75 岁）进行亚组分析，并未显示出手术组存在上述癌症特异性死亡率的优势^[82-84]。为更好地解读上述研究结果，应进一步考虑到非手术处理还应包括对患者进行观察 / 积极监测和微创消融治疗。

6.3.2 监测

高龄的偶发肾脏小占位病变同时伴随其他疾病的患者，往往因 RCC 特异死亡率相对较低，而其他因素导致的死亡率较高^[85,86]。积极监测是指初期使用腹部影像学检查（超声、CT 或 MRI）监测肿瘤大小，对于随访过程中出现临床进展的肿瘤再进行干预^[87]。

最大样本量的积极监测病例报道表明绝大多数肾脏肿瘤生长缓慢，只有很少一部分患者出现了远处转移（1%~2%）^[88,89]。

一项单中心的研究比较了手术与积极监测处理罹患临床 T1 期肿瘤的 75 岁以上患者的效果。Kaplan-Meier 分析表明，与施行保留肾单位手术的患者相比，监测组患者和根治性肾切除患者总体生存率相对较低；但是监测组患者年纪更大且伴随疾病更多。多因素分析表明，在校正年龄、伴随疾病和其他参数后，处理方式与总体生存率并不相关^[85]。另一研究比较了根治性肾切除术、肾部分切除和积极监测处理临床 T1 期肿瘤的结果，随访 34 个月后，各组间总体生存率和癌症特异性生存率均无统计学差异^[90]。总体来说，短期和中期肿瘤学结果表明，对于部分高龄和 / 或有伴随疾病的患者，积极监测对于小的肿瘤是一种合适策略，若出现进展，则可进行进一步治疗^[87-89,91-94]。

一项多中心前瞻性研究使用 SF12 生活质量问卷评估了中期干预和积极监测患者的生活质量。作者观察到进行中期干预的患者基础生活质量指数更高，特别反映在体质健康。体质健康的益处至少持续到干预后 1 年。积极监测对于包括抑郁和焦虑情况的心理健康并没有不利影响^[95]。

6.3.3 消融治疗

6.3.3.1 冷冻消融术

冷冻消融术可通过经皮或腹腔镜辅助途径施行。一项研究对比了两种途径的冷冻消融术，结果显示总体并发症发生率无显著性差异^[96]。另一项类似的比较性研究表明经皮冷冻消融和腹腔镜冷冻消融两组间总体生存率、癌症特异性生存率和无复发生存率无显著性差异。但是，这项研究发现两组间GFR估计值变化有非显著性的差异，172例腹腔镜冷冻消融患者随访时间更长，GFR估计值平均下降3.7 mL/min，123例经皮冷冻消融患者随访时间相对较短，GFR估计值平均下降6.6 mL/min($P=0.2$)。两组间唯一有显著性差异的是平均住院时间，经皮途径为2.1天，腹腔镜为3.5天($P<0.01$)^[97]。还有一项研究比较了开放或腹腔镜冷冻消融术与经皮冷冻消融术。结果表明生存率和复发率均无显著性差异，但是两组间平均住院时间差异极其显著，开放或腹腔镜途径为3.2天，经皮途径为0.7天。将开放与腹腔镜合并一组可能影响到这一差异^[98]。

目前仍无研究比较监测策略与消融治疗。而对于肾部分切除与其他微创消融治疗的比较，一些研究已见报道。

6.3.3.2 冷冻消融术对比肾部分切除术

一项基于数据库的综述^[99]比较了腹腔镜冷冻消融术与腹腔镜肾部分切除术，78例患者经冷冻消融治疗，死亡3例，153例患者经肾部分切除治疗，无死亡病例。在另一项匹配性研究中，经过12个月的随访，两组均没有复发病例^[100]。值得注意的是这一研究将良性肿瘤也包括在内，因此需谨慎对待研究结果。在上述两项研究中^[99,100]，腹腔镜冷冻消融术与腹腔镜肾部分切除两组间围手术期结果、恢复时间、并发症发生率和术后肌酐水平均无显著性差异。与肾部分切除组相比，冷冻消融组失血量更少、手术时间也更短^[99,100]。另一研究匹配性比较了腹腔镜冷冻消融术和开放肾部分切除术^[101]，两组均未发现局部复发或远处转移。腹腔镜冷冻消融组住院时间更短、平均失血量更少，两组间手术时间或输血率均无显著性差异。但是，这一研究每组都只有20例患者且随访时间较短。

在一项比较腹腔镜肾部分切除术（48例）与腹腔镜冷冻消融术（30例）的研究中，两组之间总体生存率无显著差异，但3.5年和7年癌症特异性生存率有显著差异。腹腔镜肾部分切除组各时间段癌症特异性生存率均为100%，而腹腔镜冷冻消融组为93%、88%和82%($P=0.027$)。肾部分切除术显著优于消融术的其他结果包括无复发生存率、无疾病生存率、局部复发率及远处转移率^[102]。

在一项比较开放性肾部分切除术（82例）与腹腔镜冷冻消融术（41例）的研究中，结果也表明肾部分切除术3年无复发生存率更高，但是两组间癌症特异性生存率、局部复发率和远处转移率均无统计学差异。但是，一项比较机器人辅助肾部分切除术（212例）与腹腔镜冷冻消融术（234例）的研究^[103]发现肾部分切除的局部复发率（0% vs. 11%）和转移率（0.5% vs. 5.6%）均优于冷冻消融治疗^[104]。

对于并发症发生率和生活质量，这些研究的结果不一。两项研究^[103,104]报道了特异性Clavien分级并发症发生率，绝大多数并无显著性差异。不同研究报道的术中和术后并发症发生率也各不相同。对于GFR估计值，两项研究表明肾部分切除和冷冻消融术间无差异，但有一项研究认为冷冻消融术更优^[102]。对于估计新发慢性肾脏病，结果也各不相同，一项研究认为冷冻消融术更优^[102]，另一项研究认为肾部分切除更优^[103]，还有一项研究表明两组无差异^[104]。

此外，还有一项研究比较了肾部分切除术和消融疗法，包括冷冻消融术和射频消融术^[105]。这一研究表明肾部分切除术的5年和10年疾病特异生存率均更优。

6.3.3.3 射频消融术

射频消融术可经腹腔镜完成或经皮完成。目前，有三项研究比较了罹患T1a期肿瘤患者使用腹腔镜或经皮射频消融术的治疗效果^[106-108]。29%的患者出现了并发症，但是绝大多数为轻微并发症。腹腔镜射频消融术和经皮射频消融术并发症发生率相似。一项小样本（47例患者）的研究^[108]发现经皮射频消融组不全消融率（定义为术后1个月时CT和MRI检查发现消融区存在持续性增强）更高。但是，三项比较性研究均未发现复发率或癌症特异性生存率之间的差异。

6.3.3.4 射频消融术对比肾部分切除术

关于射频消融治疗局限性 RCC 的循证质量不高。发表的绝大多数研究为回顾性队列研究，且患者数量少、随访周期短。有三项研究回顾性比较了射频消融术和手术治疗 T1a 期肿瘤患者的结果^[30,109,110]。其中两项研究全部为 T1a 期患者^[30,109]，还有一项研究在部分切除术组有 47% 为 T1b 期肿瘤患者^[110]。

一项研究^[109] 回顾性评估了施行射频消融术（经皮或腹腔镜）和肾部分切除术的患者。经过平均 6.3 年的随访，两组间总体生存率和癌症特异性生存率均无差异。

日本的一个团队回顾性分析了 105 例患者，其中经皮射频消融 51 例，根治性肾切除 54 例。射频消融组肿瘤平均大小为 2.4 cm，根治性肾切除术组肿瘤平均大小为 2.8 cm。两组的癌症特异性生存率均为 100%。射频消融组总体生存率更低（75% 和 100%）。但是，手术组患者年龄更小（57.6 岁和 70 岁）^[30]。

一项法国的单中心研究比较了 34 例射频消融术和 16 例开放性肾部分切除术，肾部分切除组并发症发生率和输血发生率都更高。尽管肾部分切除组肿瘤更大，两组间进展率一致（0%）^[110]。

6.3.3.5 冷冻消融术对比射频消融术

有两项研究比较了射频消融术和冷冻消融术^[111,112]。两项研究报道的组间总体生存率、癌症特异性生存率和无复发生存率均无差异。对于 5 年局部无复发生存率，其中一项研究^[111] 表明射频消融术有提高生存率的趋势（98.1% 和 90.6%， $P=0.09$ ），而另一项研究^[112] 则认为冷冻消融术更优（85.1% 和 60.4%， $P=0.02$ ）。一项研究^[111] 还报道了两种方法 Clavien 分级并发症发生率无差异。

6.3.3.6 其他消融技术

还有一些研究显示其他一些经皮和微创消融技术的可行性，如微波消融术、激光消融术和高强度聚焦超声消融术。但是，目前这些技术仍被认为是实验性应用。

6.3.3.7 结论与推荐

结论	LE
基于人群的分析表明手术治疗较非手术治疗的癌症特异性死亡率更低。但是这一优势并没有在高龄患者（> 75 岁）中得到确认。	3
在积极监测的患者中，绝大多数肾脏小占位生长缓慢，进展至远处转移罕见（1%~2%）。	3
现有数据的质量使得对于冷冻消融和射频消融的并发症和肿瘤学效果还不能得出肯定的结论。	3
低质量的研究表明微创疗法较部分切除的局部复发率高。	3

推荐	GR
鉴于现有的数据质量较低，对于冷冻消融术和射频消融术尚无推荐意见。	C
对于高龄和/或有伴随疾病的患者，若肾脏占位较小且预期生命较短，积极监测、射频消融术和冷冻消融术可供选择。	C

6.4 伴静脉瘤栓肾细胞癌的治疗

下腔静脉瘤栓形成是 RCC 患者的一个显著不良预后因子（见 4.2.1 章节）。存在静脉瘤栓（venous tumour thrombus, VTT）的患者通常采用手术治疗切除肾脏和肿瘤栓子。普遍将积极手术切除作为 VTT 患者的默认治疗选择^[113-121]。

然而，此类患者的手术治疗选择仍然存在不确定性，尤其在疗效和损伤的比较方面。在如何进行手术操作方面也存在变化，例如在术前策略（如应用 IVC 过滤器或术前栓塞）、探寻 IVC 的手术入路或通过旁路法实现血管控制 [如静脉转流旁路或心肺旁路（cardiopulmonary bypass, CPB）以及深低温停循环（deep hypothermic circulatory arrest, DHCA）] 方面。

6.4.1 不同手术策略的证据基础

为了明确不同手术策略的证据基础，已进行一项文献系统综述，仅包括报道非转移性肾细胞癌患者中 VTT 治疗的对比研究^[3]。

共检索到 564 篇文章，进行入组资格评估。5 项（共 463 例患者）研究符合最终纳入标准；所有研究均为患者例数较少的回顾性非随机研究。未检索到对 VTT 行手术切除的利弊进行评估的比较性研究。结论如下：

- 与传统的正中胸骨切开术^[122,123]相比，微创技术的手术时间显著缩短。
- 术前栓塞^[124]用于 T3 期 RCC 患者与手术时间延长、失血量增多、住院时间延长和围手术期死亡率增加相关。
- CPB 与 DHCA 或正常体温下部分旁路或没有循环支持的单独腔静脉钳夹之间，在肿瘤学结局和过程结局方面未见显著差异^[125]。
- 对于患有 VTT 的 RCC 患者，置入 IVC 过滤器^[126]与术中肺栓塞的发病率降低相关。然而，该结果未报道其统计学显著性，因此在解读这些研究结果时需持谨慎态度。
- 各研究间通常存在较高的偏倚风险，包括显著的混淆风险，因此这些研究结果有很大程度的不确定性。
- 总之，似乎没有优于 VTT 切除术的其他手术方法。手术方法似乎取决于瘤栓的程度和 IVC 闭合的分级^[122,123,125]。术前栓塞的价值备受质疑。其他策略和方法（IVC 入路、IVC 过滤器的作用以及旁路法）的相对利弊仍然不确定。

6.4.2 对静脉瘤栓患者实施手术的证据基础

有关是否应该对 VTT 患者进行手术治疗的数据来源于一系列病例报告。Moinzadeh 等^[118]的研究是截至目前已发表的最大型的研究之一，该研究发现更高水平的瘤栓与肿瘤扩散至淋巴结、肾外脂肪组织或发生远处转移的风险增加无相关性。这些数据支持这样的观念，即无论就诊时瘤栓的程度如何，所有患非转移性疾病且存在 VTT、体力状态可以接受的患者应当考虑接受手术治疗（LE：3）。然而，最合适或有效的手术技术仍然不明确。

用于 VTT 治疗的传统手术方法很大程度上是结合回顾性病例报告、传统观点以及专家建议而制定的。总之，应当基于瘤栓的程度来为每例患者选择合适的手术技术和方法（LE：3）。

6.4.3 结论与推荐

结论	LE
低质量的数据提示在非转移性疾病中的瘤栓应当被切除。	3
辅助性技术，例如肿瘤栓塞或 IVC 过滤器似乎并不能带来任何获益。	3

推荐	GR
推荐肾肿瘤并伴有下腔静脉瘤栓的非转移性肾细胞癌患者行切除手术。	C

6.5 辅助治疗

鉴于肿瘤疫苗辅助治疗可能对 OS 产生影响，因此对于接受肾切除术的 T3 期亚组患者，需要对目前有关肿瘤疫苗辅助治疗可能会延长其 PFS 的证据进行进一步验证^[127-131]（LE：1b）。有关舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿西替尼和依维莫司辅助治疗的 III 期 RCT 正在进行中。在这些研究结果报告之前，尚无证据支持 VEGF 受体（VEGF receptor, VEGFR）或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂应用于 RCC 的辅助治疗。

6.5.1 结论与推荐

结论	LE
细胞因子辅助治疗不能改善肾切除患者术后的生存结局。	1b

推荐	GR
在对照临床试验之外的情况下，没有指征进行手术后的辅助治疗的。	A

6.6 转移性肾细胞癌的手术治疗（减瘤性肾切除术）

只有在手术可切除所有肿瘤的情况下，肾肿瘤切除术才是治愈性的。回顾性数据提示这其中包括存在原发性肿瘤以及单个或多个转移性可切除病灶的患者。对于大部分转移性肾细胞癌患者而言，减瘤性肾切除术是一种姑息性疗法，仍有必要给予全身治疗。一项针对两项随机研究的荟萃分析对减瘤性肾切除术 + 免疫疗法与单独免疫治疗进行了对比，结果显示，在减瘤性肾切除术组中患者的长期生存时间得到了改善^[132]。目前，关于减瘤性肾切除术联合应用靶向药物（如舒尼替尼、索拉非尼等）的数据仅见于回顾性非对比性研究中，仍需等待随机III期研究结果的发表。

6.6.1 结论与推荐

结论	LE
减瘤性肾切除术联合干扰素-α（interferon-alpha, IFN-α）可改善体力状态良好的转移性肾细胞癌患者的生存结局。	1a
接受减瘤性肾切除术，同时能完整切除单个或多个转移灶的患者，可以改善其生存结局并推迟全身治疗开始的时间。	3

推荐	GR
推荐减瘤性肾切除术用于适当选择的转移性肾细胞癌患者。	C

6.7 转移性肾细胞癌转移灶的局部治疗

指南小组依据 Cochrane 综述方法学进行了一项系统综述，纳入了有关 RCC 任何器官转移灶的局部治疗的比较性研究。检索（2000 年 1 月 1 日~2013 年 9 月 30 日）的数据库包括 MEDLINE、Embase 和 Cochrane 资料库^[3]。相关的干预措施包括转移灶切除术、多种放疗模式以及不进行局部治疗。生存结局包括生存指标（OS、CSS 和 PFS）、局部症状控制和不良事件。对这些研究进行偏倚风险评估^[133]。文献检索查找到 2235 项研究，其中尚无对转移灶切除术与其他治疗方式进行比较的随机研究。最终，纳入 16 项非随机化比较性研究，包含共计 2350 例接受转移灶切除术的患者。研究者纳入了关于骨转移灶及其他器官如脑部、肺部、肝脏和胰腺转移灶局部治疗的研究。

8 项研究报道了 RCC 不同器官转移灶的局部治疗^[134-141]。在这些不同器官中，转移灶存在于任一单个器官或多个器官，例如肺部、骨骼、肝脏和脑部。较少见的转移部位包括胰腺、肾上腺、淋巴结、甲状腺、脾脏、鼻窦和皮肤。3 项研究关于包括脊柱在内的 RCC 骨转移灶的局部治疗^[142-144]，2 项为脑转移灶相关研究^[145,146]，有关肝脏^[147]、肺部^[148]和胰腺^[149]转移灶的研究各有一项。3 项研究^[138,140,148]仅有摘要。上述研究的数据异质性太大而无法进行荟萃分析。在全身治疗的类型和分布方面存在相当大的不同，全身治疗包括细胞因子和 VEGF 抑制剂，不同治疗方式已在结果中进行报道。

6.7.1 转移灶完全切除与不切除 / 不完全切除

有关不同器官 RCC 转移灶的 8 项研究^[134-141]均对转移灶完全切除与不切除和 / 或不完全切除进行了比较。然而，在一项转移灶切除术对比转移灶不切除的研究中^[137]，在转移灶切除队列中仅有 45% 的患者接受了完全切除。未采用非手术治疗模式。8 项研究中有 6 项^[134,136-138,140,141]报道了转移灶完全切除组患者的中位 OS 或 CSS（中位 OS 或 CSS 为 40.75 个月，范围：23~122 个月）显著长于转移灶不完全切除和 / 或不切除组患者的中位 OS 或 CSS（中位 OS 或 CSS 为 14.8 个月，

范围：8.4~55.5 个月）。在其他两项研究中，一项分析^[135]显示转移灶完全切除组与不切除组间的 CSS 无显著差异（58 个月 vs. 50 个月， $P=0.223$ ），一项研究^[139]报道转移灶切除术组的中位 OS 更长（30 个月 vs. 12 个月， P 值未提供）。

有关特定器官的转移灶切除术，3 项研究分别报道了 RCC 肺^[148]、肝脏^[147]和胰腺^[149]转移灶的治疗。肺转移灶相关研究报道，施行转移灶切除术与仅给予靶向治疗和免疫疗法的内科治疗相比，患者的中位 OS 显著延长（分别为 36.3、30.4 和 18.0 个月， $P < 0.05$ ）。同样，肝转移灶相关研究报道，施行转移灶切除术与不施行切除术相比，患者的中位 OS 显著延长（142 个月 vs. 24 个月， $P < 0.001$ ）。此外，胰腺转移灶相关研究报道，转移灶切除与不切除相比，5 年 OS 率显著更高（88% vs. 77%， $P=0.0263$ ）。

6.7.2 肾细胞癌骨转移灶的局部治疗

在 3 项检索到的研究中，一项研究^[144]对单剂量影像学引导的放疗（image-guided radiotherapy, IGRT）（ $n=59$ ）与大剂量分割 IGRT（ $n=46$ ）应用于 RCC 骨转移的治疗进行了比较。单剂量 IGRT（ ≥ 24 Gy）组的 3 年局部精算 PFS 率显著更好（88% vs. 17%， $P=0.001$ ），Cox 回归分析也得到了相似结果（ $P=0.008$ ）。另一项研究^[142]对转移灶切除术 / 刮除术联合局部固定（ $n=33$ ）与对不同部位的孤立性 RCC 骨转移灶不进行手术治疗（ $n=27$ ）进行了比较。结果显示，干预组的 5 年 CSS 率显著更高（36% vs. 8%， $P=0.007$ ），甚至在校正局部辅助放疗后亦是如此。

在校正了既往肾切除术、性别和年龄等参数之后，多变量分析结果仍然支持转移灶切除术 / 刮除术联合固定组（ $P=0.018$ ）。第 3 项研究（ $n=143$ ）对单剂量立体定向放疗（stereotactic body radiotherapy, SBRT）（ $n=76$ ）与传统放疗（conventional radiotherapy, CRT）（ $n=34$ ）应用于 RCC 脊柱骨转移（C1 节段）治疗的疗效和疼痛缓解持续时间进行了比较。在疼痛的总体缓解率（overall response rate, ORR）（CRT 68% vs. SBRT 62%， $P=0.67$ ）、至疼痛缓解的时间（CRT 0.6 周 vs. SBRT 1.2 周， $P=0.29$ ）和疼痛缓解的持续时间（CRT 1.7 个月 vs. SBRT 4.8 个月， $P=0.095$ ）方面均未观察到显著差异。

6.7.3 肾细胞癌脑转移灶的局部治疗

检索到两项关于 RCC 脑转移灶的研究，并将其纳入系统综述中。一项 3 组研究^[145]对立体定向放射外科（stereotactic radiosurgery, SRS）治疗（ $n=51$ ）与全脑放射治疗（whole brain radiotherapy, WBRT）（ $n=20$ ）以及 SRS+WBRT（ $n=17$ ）的治疗进行了比较。每组进一步分为递归分割分析（recursive partitioning analysis, RPA）I~III 级（I 级：良好，II 级：中度，III 级：较差）。单独 SRS 治疗组与 SRS+WBRT 治疗组在 2 年 OS 和颅内控制方面相当。在一般人群（ $P < 0.001$ ）中以及在 RPA 亚组分析（ $P < 0.001$ ）中，这两种治疗模式均优于单独 WBRT 治疗。在 RPA I 级亚组分析中，对 SRS 和 SRS+WBRT 进行了比较，仅基于 3 例受试者的结果显示，SRS+WBRT 组的 2 年 OS 和颅内控制显著优于 SRS 组。另一项研究^[146]对分次立体定向放疗（fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT）（ $n=10$ ）与转移灶切除术+CRT（ $n=11$ ）或单独 CRT（ $n=12$ ）进行了比较。所有组别中均有几例患者在初始治疗之后接受了替代手术和非手术治疗。1 年、2 年、3 年的生存率分别为：FSRT 组分别为 90%、54% 和 40.5%；转移灶切除术+CRT 组分别为 63.6%、27.3% 和 9.1%；CRT 组分别为 25%、16.7% 和 8.3%。未报告生存率相关 P 值。与 MTS+CRT 相比，FSRT 组并未取得显著更好的 2 年局部控制率（ $P=0.61$ ）。

6.7.4 结论与推荐

结论	LE
纳入的所有研究均为回顾性的非随机化比较性研究，这会导致发生非随机化偏倚、失访偏倚以及选择性报告偏倚的风险增高。	3
除了脑转移灶及骨转移灶之外，转移灶切除术仍然被默认为是大多数转移灶的最为合理的局部治疗选择。	3
比较性的回顾性研究一致认为对于转移性肾细胞癌患者施行转移灶完全切除术可带来总生存、癌症特异性生存和全身治疗延迟方面的获益。	3
放疗用于 RCC 骨和脑转移灶的治疗可使局部症状得到显著的缓解（例如疼痛）。	3

推荐	GR
尚无统一推荐。切除转移灶的治疗决策务必要考虑每个部位以及每例患者的情况：务必要考虑患者的体力状态、风险谱、患者偏好以及可获得局部控制的替代技术。	C
在个别病例中，立体定向放疗用于骨转移，立体定向放射外科治疗用于脑转移可缓解症状。	C

6.8 参考文献

- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1097-117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673>
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012 May;61(5):972-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405593>
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf
- Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995 Jan;45(1):34-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478>
- Gratzke C, Seitz M, Bayle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Aug;104(4):470-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>
- D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):15-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043488>
- Lee JH, You CH, Min GE et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48:671-676.
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):543-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077>
- Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009 Jan;181(1):55-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
- Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009 Apr;115(7):1465-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>
- Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb;179(2):468-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
- Patard JJ, Bensalah KC, Pantuck AJ, et al. Radical nephrectomy is not superior to nephron sparing surgery in PT1B-PT2N0M0 renal tumours: A matched comparison analysis in 546 cases. *Eur Urol Suppl* 2008;7:194.
- Jang HA, park YH, Hong S-H. Oncologic and functional outcomes after partial nephrectomy versus radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma: a multicentre, matched case-control study in Korean patients. *J Urol* 2013 May;189(4S):e675.
- Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009 Mar;181(3):993-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150552>
- Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006 May;97(5):939-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643474>

16. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1317-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171688>
17. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology* 2010 Feb;75(2):271-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962740>
18. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
19. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al; members of the SATURN Project - LUNA Foundation. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int* 2012 Apr;109(7):1013-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883829>
20. 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. *BJU Int* 2012 May;109(10):1457-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933334>
21. Iizuka J, Kondo T, Hashimoto Y, et al. Similar functional outcomes after partial nephrectomy for clinical T1b and T1a renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2012 Nov;19(11):980-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735049>
22. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
23. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012 Apr;307(15):1629-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511691>
24. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1606-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
25. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003 Nov;62(5):814-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624900>
26. Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2002 Feb; 59(2):211-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834387>
27. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2009 Sep;182(3):874-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616234>
28. Imamura M, MacLennan S, Lapitan MC, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of surgical management for localised renal cell carcinoma. University of Aberdeen, Academic Urology Unit, 2011. Aberdeen, UK. Available from:
<http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1&oid=4>.
29. Simmons MN, Chung BI, Gill IS. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):199-208.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684555>
30. Takaki H, Yamakado K, Soga N, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010 Jul;28(6):460-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661697>
31. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2430-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>
32. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013 Nov;64(5):799-810.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>

33. Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
34. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1212-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096>
35. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1224-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267>
36. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980 Oct;7(3):705-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456182>
37. Yamashita Y AA, Sakamoto K. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinihon J Urol* 1989;51:777-81.
38. Sullivan LD, Westmore DD, McLoughlin MG. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg* 1979 Sep;22(5):427-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497910>
39. Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982 Jun;127(6):1090-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013>
40. Kim S, Thompson HR, Weight C, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol* 2012;187(4S):e233.
41. Chapin BF, Delacroix SE Jr, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011 Jun;16(3):186-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523561>
42. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int* 2013 Jul;112(2):E59-66
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795799>
43. Kwon T, Song C, Hong JH, et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 2011 Feb;77(2):373-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817274>
44. Bex A, Vermeeren L, Meinhardt W, et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol* 2011 Dec;29(6):793-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107845>
45. Sherif AM, Eriksson E, Thörn M, et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int* 2012 Apr;109(8):1134-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883833>
46. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Nov;176(5):1978-82; discussion 1982-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070225>
47. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
48. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007 Dec;121(11):2556-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17691107>
49. May M, Brookman-Amis S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009 Aug;82(981):724-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
50. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009 Jul;74(1):154-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>

51. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
52. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730>
53. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>
54. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>
55. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849>
56. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007 Mar;177(3):862-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
57. Brewer K, O'Malley RL, Hayn M, et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol* 2012 Mar;26(3):244-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192099>
58. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):593-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154728>
59. Peng B, Zheng J-H, Xu D-F, Ren J-Z. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2006;27:1167-9.
60. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005 Jan;173(1):38-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021>
61. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004 Nov;64(5):919-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
62. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006 Apr;175(4):1230-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966>
63. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):89-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439>
64. Soga N, Kato M, Masui S, et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: Minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2008 Oct;15(11):1018-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138194>
65. Park Y, Lee S, Ku J et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009;23(Suppl):A19.
66. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
67. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010 Feb;183(2):473-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>
68. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008 May;22(5):953-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
69. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 Patients. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1171-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>

70. Kaneko G, Miyajima A, Kikuchi E, et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012 Jul;42(7):619-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561514>
71. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, et al. Prognostic factors influencing postoperative development of chronic kidney disease in patients with small renal tumors who underwent partial nephrectomy. *Curr Urol* 2012;6:129-35.
72. Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl* 2011 Dec;83(4):175-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670314>
73. Minervini A, Serni S, Tuccio A, et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012 Feb;19(2):694-700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225>
74. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011 May;185(5):1604-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419454>
75. Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int* 2012 May;109(9):1376-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992566>
76. Bazzi WM, Stroup SP, Kopp RP, et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology* 2012 Nov;80(5):1039-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990064>
77. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Serigne E, et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):256-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279002>
78. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1023-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771266>
79. Bi L, Zhang C, Li K, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 Oct;8(10):e75050.
80. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int* 2009 Apr;103(7):899-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154499>
81. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013 Jan;111(1):67-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472>
82. Sun M, Becker A, Roghmann F, et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol* 2013;189(4S):e672.
83. Huang WC, Pinheiro LC, Lowrance WT, et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol* 2013;189(4S):e483.
84. Hyams ES, Pierorazio PM, Mullins JP, et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol* 2012;187(4S):e678.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116024>
85. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010 Jul;116(13):3119-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627>
86. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007 May;109(9):1763-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954>
87. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004 Feb;100(4):738-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770429>

88. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):39-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920>
89. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2011 Feb;118(4):997-1006.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
90. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012 Nov;110(9):1270-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564495>
91. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 Sep;110(5):1010-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489>
92. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008 Aug;180(2):505-8;discussion 8-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113>
93. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009 Jul;115(13):2844-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402168>
94. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010 May;183(5):1698-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038>
95. Pierorazio P, McKiernan J, Allaf M. Quality of life on active surveillance for small renal masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol* 2013;189(3S):e259.
96. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* 2013 Apr;81(4):775-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434099>
97. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol* 2013 May;189(4S):e492.
98. Goyal J, Verma P, Sidana A, et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol* 2012 Nov;26(11):1413-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574>
99. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):23-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194703>
100. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):395-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
101. Ko YH, Park HS, Moon du G, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2008 Dec;40(4):184-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688128>
102. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):118-24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895929>
103. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012 May;61(5):899-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264680>
104. Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol* 2011 Jun;25(6):991-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568698>
105. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1438-43;discussion 1443
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639860>
106. Lian H, Guo H, Zhang G, et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology* 2012 Jul;80(1):119-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633890>

107. Young EE, Castle SM, Gorbatiy V, et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* 2012 Apr;187(4):1177-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357170>
108. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol* 2012 Sep-Oct;13(5):625-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977331>
109. Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1156-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257424>
110. Arnoux V, Descotes JL, Sengel C, et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. *Prog Urol* 2013 Feb;23(2):99-104. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352302>
111. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013 Feb;200(2):461-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345372>
112. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol* 2013 Apr;189(4S):e737-e738.
113. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997 Jun;63(6):1592-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205155>
114. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991 Jan;145(1):20-3;discussion 23-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984092>
115. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987 May;59(5):390-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594097>
116. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* 2007 May;177(5):1703-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789>
117. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):658-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548146>
118. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):598-601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713768>
119. Kaplan S, Ekici S, Dogan R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg* 2002 Mar;183(3):292-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943130>
120. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003 Jan;61(1):89-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273>
121. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989 Sep;210(3):387-92;discussion 392-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709>
122. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int* 2006 Aug;98(2):289-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879667>
123. Faust W, Ruthazer R, Topjian L, et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *J Urol* 2013; 189 (Supl.):e255.

124. Chan AA, Abel J, Carrasco A, et al. Impact of preoperative renal artery embolization on surgical outcomes and overall survival in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava thrombus. *J Urol* 2011;185(Suppl.):e707-e708.
125. Orihashi K, Sueda T, Usui T, et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J* 2008 Jul;72(7):1175-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577831>
126. Yagisawa T, Kondo T, Yoshida K, et al. Usefulness of temporary inferior vena cava filter in preventing intraoperative pulmonary embolism for patients with renal cell carcinoma extending into inferior vena cava thrombus. *J Urol* 2013;189(Suppl.):e783-e784.
127. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996 Jun;77(12):2560-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
128. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2521-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318>
129. Clark JI, Atkins MB, Urbaniak WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3133-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>
130. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2a-based chemioimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005 Mar;92(5):843-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>
131. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb;363(9409):594-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
132. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1071-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
133. Dabestani S, Hofmann F, Marconi L, et al; EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update.
http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_RCC_2013_update.pdf
134. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Jul;117(13):2873-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
135. Brinkmann OA, Semik M, Goshgerger G, et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:641-5.
136. Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285>
137. Lee SE, Kwak C, Byun SS, et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76(3):256-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390>
138. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162.
139. Russo P, Synder M, Vickers A, et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal* 2007 Feb;7:768-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759>
140. Staehler M, Kruse J, Haseke N, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181.
141. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225>

142. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2005 Feb;(431):187-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685074>
143. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Practical Radiation Oncology 2012;2:e95-e100.
144. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and singledose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Apr;82(5):1744-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>
145. Fokas E, Henzel M, Hamm K, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. Strahlenther Onkol 2010 Apr;186(4):210-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820>
146. Ikushima H, Tokuyasu K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec;48(5):1389-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121638>
147. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J Urol 2010 Aug;28(4):543-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505>
148. Amiraliev A, Pikin O, Alekseev B, et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2012;15 (Suppl.):S20.
149. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? Ann Surg Oncol 2008 Apr;15(4):1161-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196343>

7. 转移性肾细胞癌的全身治疗

7.1 化疗

RCC 源自肾近端小管，可高表达多药耐药蛋白 P-糖蛋白，对大部分化疗药物耐药。仅在 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）联合免疫治疗药物时，化疗中度有效^[1]。但一项前瞻性随机研究表明，IFN-α 与 IFN-α+ 白介素-2（interleukin-2, IL-2）+5-FU 联合应用疗效相当^[2]。

7.1.1 结论与推荐

结论	LE
5-FU 联合免疫疗法治疗转移性肾细胞癌与 IFN-α 单药疗效相当。	1b

推荐	GR
对于透明细胞型转移性肾细胞癌患者，单药化疗对转移性肾细胞癌无效。	B

7.2 免疫疗法

7.2.1 干扰素-α 单药以及与贝伐珠单抗联合使用

IFN-α 用于透明细胞型 mRCC 治疗的研究结果互相矛盾。几项随机研究显示 IFN-α 治疗 mRCC 的生存优势与激素治疗相似^[3]。IFN-α 治疗的反应率为 6%~15%，肿瘤进展风险降低 25%，与安慰剂相比，可带来 3~5 个月的生存获益^[4,5]。但针对中危患者的其他研究未能证实生存获益^[6]。IFN-α 疗效仅见于某些亚组患者中，包括透明细胞组织学类型、低危 [参照 Sloan-Kettering 纪念癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC）的定义（亦称 Motzer 标准）] 和仅有肺转移的 mRCC 患者^[5]。

在一项前瞻性随机研究中，IFN-α 单药的疗效与 IFN-α+IL-2+5-FU 联合应用的疗效相当^[2]。在一项纳入了 42 项符合入组标准的研究的 Cochrane 荟萃分析中，证实免疫疗法有中等疗效^[7]。

研究表明，作为一线治疗，贝伐珠单抗 +IFN-α 比 IFN-α 单药治疗的缓解率和无进展生存更好^[8]。近期所有以 IFN-α 单药一线治疗作为对照的针对抗血管生成药物的随机研究均显示了舒尼替尼、贝伐珠单抗 +IFN-α 以及替西罗莫司的优效性^[8-11]。其中包括 MSKCC 低危疾病患者。因此，在透明细胞型 mRCC 治疗方面，IFN-α 已被靶向治疗药物所超越。

表 7.1 Sloan-Kettering 纪念癌症中心（MSKCC，Motzer）标准^[4]

风险因素 *	临界点
Karnofsky 体力状态	< 80
从诊断至接受治疗的时间	< 12 个月
血红蛋白	< 实验室参考范围下限
乳酸脱氢酶	> 1.5 倍实验室参考范围上限
校正血清钙	> 10.0 mg/dl (2.4 mmol/L)

* 低危，无风险因素；中危，1 个或 2 个风险因素；高危，3 个或以上风险因素。

7.2.2 白介素-2

IL-2 自从 1985 年以来就被用于 mRCC 的治疗，缓解率为 7%~27%^[11-13]。最佳的 IL-2 治疗方案仍不清楚，但是在随机 III 期研究中，高剂量静脉团注 IL-2 可获得长期（> 10 年）完全缓解^[14]。IL-2 的毒性远高于 IFN-α。只有透明细胞型 RCC 才对免疫疗法有反应。尚无随机对照研究对 IL-2 与最佳支持治疗进行比较^[5]。

7.2.3 疫苗与靶向免疫疗法

对于这部分内容尚无推荐。一项早期的 III 期研究显示，与安慰剂和标准一线治疗相比，肿瘤抗原 5T4 免疫治疗 + 标准一线治疗（舒尼替尼、IL-2 或 IFN-α）未能显示生存获益^[15]。几项瘤苗治疗的 III 期研究正在进行中。目前一项正在进行的 II 期研究表明，与依维莫司相比，程序性死亡-1 配体（programmed death-1 ligand, PD-1L）靶向治疗用于既往抗血管治疗无效的 RCC 患者具有一定疗效且毒性反应可接受^[16]。

7.2.4 结论

	LE
IFN-α 单药治疗 mRCC 劣于靶向药物。	1b
亚组分析提示，在部分经选择的病例（体力状态良好，透明细胞组织学亚型，仅有肺转移）中 IL-2 单药治疗可能有效。	2
IL-2 较 IFN-α 副作用多。	2~3
在少量患者中，高剂量 IL-2 可获持续的完全缓解。尚无临床因素或生物标志物可准确预测接受高剂量 IL-2 治疗的患者的持续缓解。	1b
对未经治疗的低危和中危患者，贝伐珠单抗联合 IFN-α 较 IFN-α 单用更有效。	1b
肿瘤抗原 5T4 瘤苗治疗与标准一线治疗相比无生存获益。	1b
与单药治疗相比，细胞因子联合疗法（联合或不联合其他化疗），不能改善总生存。	1b

7.2.5 推荐

	GR
不应常规推荐 IFN-α 单药治疗或高剂量 IL-2 作为 mRCC 的一线治疗。	A

7.3 VEGF 靶向药物，及其他受体激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂

分子生物学的最新进展已经为 mRCC 的治疗提供了几种新型药物（表 7.2）。在散发性透明细胞 RCC 中，由 von Hippel-Lindau（VHL）失活引起的缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor, HIF）聚集导致了血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）的过表达，而这两种因子均可促进血管异生^[17-19]。这一过程显著促进了 RCC 的发生和进展。目前，数种靶向药物在美国和欧洲已批准用于 mRCC 的治疗：

- 索拉非尼（Nexavar®）
- 舒尼替尼（Sutent®）
- 贝伐珠单抗（Avastin®）联合 IFN-α
- 帕唑帕尼（Votrient®）
- 替西罗莫司（Torisel®）
- 依维莫司（Afinitor®）
- 阿昔替尼（Inlyta®）

针对血管生成的新药以及这些新药之间联合应用或与其他细胞因子的联合应用仍在研究之中。一项 III 期试验已对 tivozanib 和多韦替尼进行了研究，目前尚未获批准。大多数已发表的试验均选择透明细胞亚型患者作为研究对象，因此，对于非透明细胞亚型患者，尚无基于循证医学证据的推荐。

在支持靶向药物获批进行药物注册的主要 III 期试验中，对患者分层是依据发表于 2002 年的 MSKCC 风险模型进行的^[4]（表 7.1）。自 MSKCC（Motzer）标准在细胞因子时代被确立以来，国际性数据库联盟已建立并验证了一个风险模型，在靶向药物治疗时代可为患者提供更准确的风险预测。这一模型称为数据库联盟模型（Database Consortium Model, DCM）。中性粒细胞增多症和血小板增多症已被加入到 MSKCC 风险因素列表，但在预后因素中删除了乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）^[20]。

DCM 近期已用来建立条件性生存数据，为患者提供建议^[21]。已将 DCM 与克利夫兰医疗中心基金会（Cleveland Clinic Foundation, CCF）风险模型、法国模型、MSKCC 模型以及国际肾癌工作组（International Kidney Cancer Working Group, IKCWG）模型进行了验证和比较。结果显示，DCM 与其他模型的一致性水平达 0.66，表明其与其他模型并无不同，提示仅基于临床因素的临床风险因素模型对患者预后预测的水平已达到了极限。在 DCM 和其他模型中预测的与报告的 2 年死亡患者数几乎一致^[22]。在靶向治疗时代，DCM 已经接受了外部验证^[22]。

表 7.2 靶向治疗时代不同 DCM 风险患者的中位总生存期和 2 年总生存率（基于 Heng 等已发表的文章）^[20,22]

数据库联盟模型 ***	患者 **		中位 OS* (月)	2 年 OS (95% CI) **
	n	%		
低危	157	18	43.2	75% (65%~82%)
中危	440	52	22.5	53% (46%~59%)
高危	252	30	7.8	7% (2%~16%)

* 基于参考文献^[22]；** 基于参考文献^[20]；CI= 可信区间；OS= 总生存。

7.3.1 酪氨酸激酶抑制剂

7.3.1.1 索拉非尼

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，可作用于 Raf-1 丝氨酸 / 苏氨酸激酶、B-Raf、VEGF 受体 2（VEGF receptor-2, VEGFR-2）、PDGF 受体（PDGF receptor, PDGFR）、FMS 样酪氨酸激酶-3（FMS-like tyrosine kinase 3, FLT-3）和 c-KIT。一项 III 期试验对既往全身免疫疗法失败或不适合接受免疫疗法治疗的患者接受索拉非尼对比安慰剂进行了比较。

试验报告索拉非尼组的 PFS 提高了 3 个月，支持使用索拉非尼^[23]。索拉非尼组和安慰剂组的中位无进展生存（progression-free survival, PFS）分别为 5.5 个月和 2.8 个月 [风险比（hazard ratio, HR）：0.44; 95% 可信区间（confidence interval, CI）：0.35~0.55; $P < 0.01$]。从安慰剂组交叉至接受索拉非尼治疗的患者的总生存（overall survival, OS）似乎也有改善^[24]。一项针对既往未经治疗的 mRCC 患者的随机 II 期试验未能显示索拉非尼优于 IFN- α ^[25]。一系列针对舒尼替尼难治性患者的随机 III 期研究中以索拉非尼作为对照组，与阿昔替尼、多韦替尼和替西罗莫司进行比较，均未发现其生存表现优于索拉非尼。

7.3.1.2 舒尼替尼

舒尼替尼是一种口服的酪氨酸激酶（tyrosine kinase, TK）抑制剂，选择性抑制 PDGFR、VEGFR、c-KIT 和 FLT-3，具有抗肿瘤和抗血管生成活性。舒尼替尼作为二线治疗单药用于 mRCC 患者的 II 期试验显示其部分缓解率为 34%~40%，疾病稳定 > 3 个月的患者比例为 27%~29%^[26]。

在一项舒尼替尼单药一线治疗对比 IFN- α 单药一线治疗的关键性 III 期试验中，舒尼替尼较 IFN- α 获得了更长的 PFS（11 个月 vs. 5 个月， $P < 0.000\ 001$ ）。这些结果提示，IFN- α 单药治疗 MSKCC 低危和中危 mRCC 患者的疗效劣于舒尼替尼^[27]。舒尼替尼组和 IFN- α 组的总生存期分别为 26.4 个月和 21.8 个月（ $P=0.05$ ）^[27]。对于从 IFN- α 组交叉至舒尼替尼组的患者（ $n=25$ ），舒尼替尼组和 IFN- α 组的中位 OS 分别为 26.4 个月和 20.0 个月（ $P=0.03$ ）。在未接受任何研究后治疗的患者中，舒尼替尼组中位 OS 为 28.1 个月，IFN- α 组为 14.1 个月（ $P=0.003$ ）。

在最近一项纳入 292 例患者的 II 期随机研究中，对舒尼替尼 50 mg/d（给药 4 周 / 停药 2 周）与舒尼替尼 37.5 mg/d 持续不间断给药治疗转移性透明细胞 RCC 进行了比较^[28]。结果显示，舒尼替尼 50 mg（给药 4 周 / 停药 2 周）（ $n=146$ ）组的中位进展时间（time to progression, TTP）为 9.9 个月，37.5 mg/d 持续给药组为 7.1 个月（ $n=146$ ）。50 mg（给药 4 周 / 停药 2 周）组和 37.5 mg 持续给药组的总体缓解率（overall response rate, ORR）分别为 32% 与 28%。在总生存期（23.1 个月 vs. 23.5 月； $P=0.615$ ）、通常报告的不良事件以及患者自我报告的肾癌症状方面未观察到显著差异。虽然两个剂量组在 TPP 方面无统计学差异，但标准 50 mg（给药 4 周 / 停药 2 周）剂量组 TTP 更长，因此研究者推荐采用这一方案进行治疗。

7.3.1.3 帕唑帕尼

帕唑帕尼是一种口服的针对 VEGFR、PDGFR 和 c-KIT 的血管生成抑制剂。

在一项帕唑帕尼对比安慰剂治疗初治 mRCC 患者（54%）和既往接受过细胞因子治疗的患者（46%）的前瞻性随机试验中，帕唑帕尼组的 PFS 和肿瘤缓解有显著优势^[29]。帕唑帕尼组对比安慰剂组的中位 PFS 为：

- 整体研究人群：9.2 个月 vs. 4.2 个月（HR: 0.46; 95% CI: 0.34~0.62; $P < 0.0001$ ）；
- 初治亚组人群：11.1 个月 vs. 2.8 个月（HR: 0.40; 95% CI: 0.27~0.60; $P < 0.0001$ ）；
- 既往接受过细胞因子治疗的亚组人群：7.4 个月 vs. 4.2 个月（HR: 0.54; 95% CI: 0.35~0.84; $P < 0.001$ ）。

一项帕唑帕尼与舒尼替尼对比的非劣效性的随机 III 期试验（COMPARZ 研究）将帕唑帕尼确立为另一种一线治疗选择。该研究结果显示，PFS 或 OS 在舒尼替尼组与帕唑帕尼组中没有明显差别。这两种药物有不同的毒性反应谱^[30]，帕唑帕尼组所报告的 QoL 更优。在另一项患者偏好研究（PISCES 研究）中，在一项双盲试验中，由于症状性毒性反应的发生，患者显著倾向于选择帕唑帕尼而非舒尼替尼^[31]。两项研究均存在不足，即将间歇治疗（舒尼替尼）与持续治疗（帕唑帕尼）进行比较。

7.3.1.4 阿昔替尼

阿昔替尼是第二代口服的 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 选择性抑制剂，对其他受体的抑制作用很小，且半衰期短。阿昔替尼最初是作为二线治疗来评估的。在 AXIS 试验（一项对阿昔替

尼与索拉非尼用于既往细胞因子或靶向药物治疗失败的患者进行比较的随机III期试验)中,该研究是基于随机接受阿昔替尼治疗的患者中位PFS提高40%(即从5个月增加至7个月)来计算样本量的^[32]。

该研究将索拉非尼作为对照,因为在设计临床试验时,对于既往VEGF靶向治疗失败的患者尚无标准的二线治疗方案。研究纳入723例患者,阿昔替尼组与索拉非尼组的总体中位PFS分别为6.7个月与4.7个月(HR: 0.67; 95% CI: 0.54~0.81)。PFS差异在细胞因子治疗失败的患者中最大:阿昔替尼组为12.1(10.1~13.9)个月,而索拉非尼组为6.5(6.3~8.3)个月(HR: 0.464; 95% CI: 0.318~0.676; $P < 0.0001$)。对于舒尼替尼治疗失败的患者(阿昔替尼组 $n=194$, 索拉非尼组 $n=195$),阿昔替尼组的PFS为4.8个月(95% CI: 4.5~6.4),索拉非尼组为3.4个月(95% CI: 2.6~4.7),两组相比, $P < 0.01$ 。

在AXIS试验中,阿昔替尼组3级以上毒性反应包括腹泻(11%)、高血压(16%)及乏力(11%)。所有级别的不良反应中,恶心发生率为32%,呕吐为24%,乏力为21%。OS为次要研究终点,不允许交叉。OS最终分析显示阿昔替尼组与索拉非尼二线治疗无显著差异^[33,34]。

两项已发表的一线治疗研究已对阿昔替尼进行了分析^[35,36]。第一项为双盲II期RCT,对调整剂量的阿昔替尼在既往未经治疗的mRCC患者中的疗效和安全性进行了分析。

尽管客观缓解率在出现治疗毒性的患者中更高,但在数量相对较少的亚组患者中,阿昔替尼剂量调整组的中位PFS为14.5个月(95% CI: 9.2~24.5),安慰剂剂量调整组为15.7个月(95% CI: 8.3~19.4),非随机化患者组为16.6个月(94% CI: 11.2~22.5)^[35]。这一结果支持增加剂量可提高缓解率的假设。

在一项阿昔替尼对比索拉非尼作为一线治疗用于初治透明细胞型mRCC患者的平行随机III期试验中,阿昔替尼组的中位PFS更短。此外,此研究未能显示接受阿昔替尼或索拉非尼治疗的患者在中位PFS方面存在显著差异[10.1个月(95% CI: 7.2~12.1) vs. 6.5个月(95% CI: 4.7~8.3); HR: 0.77; 95% CI: 0.56~1.05]^[36]。尽管在东部肿瘤协作组体力状态评分为0分的患者中,阿昔替尼治疗较索拉非尼治疗的PFS更长(13.7个月 vs. 6.6个月; HR: 0.64; 95% CI: 0.42~0.99; 单侧 $P=0.022$)。但因为亚组分析效能不够,所以不能得出任何结论。因为这项研究的结果,阿昔替尼并未被批准用于一线治疗。

7.3.1.5 在肾细胞癌患者中进行研究的其他酪氨酸激酶抑制剂

针对3种VEGF受体选择性口服TKI tivozanib,和针对多种受体的TKI多韦替尼已进行了III期试验^[37,38]。基于这些试验的结果,两药物均未获批准用于mRCC的治疗。

7.3.2 针对循环VEGF的单克隆抗体

7.3.2.1 贝伐珠单抗单药治疗与贝伐珠单抗+干扰素- α 联合治疗

贝伐珠单抗是与VEGF-A结合的人源性单克隆抗体。与安慰剂相比,贝伐珠单抗10 mg/kg每2周给药用于免疫疗法难治性患者可将ORR提高10%,并提高PFS^[29]。一项针对mRCC患者的双盲III期试验(AVOREN试验)($n=649$)将贝伐珠单抗+IFN- α 与IFN- α 单药治疗进行比较^[8]。结果显示,贝伐珠单抗+IFN- α 组与IFN- α 单药治疗组的中位ORR分别为31%与13%($P < 0.0001$)。中位PFS从IFN- α 组的5.4个月显著提高到贝伐珠单抗+IFN- α 组的10.2个月($P < 0.0001$),但此结果仅针对低危和中危患者。高危患者未见获益。在允许疾病进展后交叉组别的AVOREN试验中,贝伐珠单抗+IFN- α 组的中位OS为23.3个月,IFN- α 单药治疗组为21.3个月($P=0.336$)^[39]。

一项相似设计的试验(CALGB 90206)纳入了732例患者^[40,41],对贝伐珠单抗(10 mg/kg每2周静脉内给药)+IFN- α (900万单位每周3次皮下给药)与IFN- α 单药(900万单位每周3次皮下给药)进行比较,结果显示联合组与IFN- α 单药组的中位PFS分别为8.5个月和5.2个月。交叉设计中,联合组的中位OS为18.3个月,IFN- α 单药组为17.4个月。贝伐珠单抗+IFN- α 组与IFN- α 单药组相比具有更高的ORR,分别为25%(95% CI: 20.9%~30.6%)与13.1%(95% CI: 9.5%~17.3%)($P < 0.0001$)。贝伐珠单抗+IFN- α 组的总体毒性反应更大,3级高血压(9% vs. 0%)、厌食(17% vs. 8%)、乏力(35% vs. 28%)和蛋白尿(13% vs. 0%)显著增多。

7.3.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂

7.3.3.1 替西罗莫司

替西罗莫司是一种特异性 mTOR 抑制剂^[42]。在一项 III 期试验 (NCT00065468) 中, 经改良标准评定为高危的 mRCC 患者随机分组接受替西罗莫司或 IFN- α 单药或二者联合一线治疗。结果显示, 替西罗莫司组与 IFN- α 组的中位 OS 分别为 10.9 个月与 7.3 个月 ($P < 0.0069$)。然而, 替西罗莫司 + IFN- α 组的 OS 并未显著优于 IFN- α 单药组^[10]。IFN- 组的毒性反应较为显著, 这可能部分归因于其所使用的剂量较高。第二项研究对替西罗莫司与索拉非尼用于既往舒尼替尼治疗失败的患者进行了比较。这项随机 III 期试验 (INTORSECT 试验) 未能显示替西罗莫司可带来 PFS 方面的获益, 但 OS 获益显著^[43]。基于这些研究结果, 替西罗莫司未被推荐用于 VEGF TKI 难治性患者。

7.3.3.2 依维莫司

依维莫司是一种口服 mTOR 抑制剂, 已证实可用于 VEGF 难治性患者的治疗。一项 III 期研究 (RECORD-1 试验) 对依维莫司 + 最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 与安慰剂 + BSC 用于既往抗 VEGFR 治疗失败的患者 (或者既往对 VEGF 靶向治疗不耐受的患者) 的结果进行比较。结果显示, 依维莫司组与安慰剂组的中位 PFS 分别为 4.0 个月与 1.9 个月 ($P < 0.001$)。在 RECORD-1 试验中, 124 例 (46%) 既往仅接受过舒尼替尼治疗的患者的 PFS 为 4.0 个月 (95% CI: 3.7~5.5)。RECORD-1 试验纳入了既往多种 VEGF 靶向治疗失败的患者, 进而支持该药用于三线 and 四线治疗 (以及二线治疗)^[44]。

2013 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上报道了一项对舒尼替尼与依维莫司用于初治 mRCC 患者治疗并在疾病进展后序贯舒尼替尼或依维莫司进行治疗的随机 II 期试验 (RECORD-3 试验) 的结果^[45]。依维莫司与舒尼替尼一线治疗的中位 PFS 分别为 7.9 个月 (95% CI: 5.6~8.2) 和 10.7 个月 (95% CI: 8.2~11.5)。这些结果显示, 与依维莫司相比, 舒尼替尼一线治疗可为患者带来显著的 PFS 获益。大量的交叉患者未按计划接受治疗, 这使得进一步分析更为复杂且效能较低。仍需等待该研究的全面分析。

7.4 治疗策略与推荐

7.4.1 初治透明细胞型转移性肾细胞癌的治疗

关键 III 期试验已经将舒尼替尼和贝伐珠单抗联合 IFN- α 作为低危至中危评分的初治透明细胞型 mRCC 患者的一线治疗选择。COMPARZ 研究显示帕唑帕尼和舒尼替尼具有相似的疗效和不同的毒性谱。因此该研究有力地将帕唑帕尼确立为另一种一线治疗选择^[30]。基于试验结果及研究设计的缺陷, 阿昔替尼和 tivozanib 未被批准用于初治 mRCC 患者的治疗。

7.4.2 序贯靶向治疗

7.4.2.1 VEGF 靶向治疗后疾病进展的处理

几项 II 期和 III 期试验已经对 VEGF 靶向药物一线治疗后疾病发生进展的患者的治疗选择进行了分析。RECORD-1 试验将舒尼替尼治疗疾病发生进展后采用依维莫司序贯治疗作为 mRCC 患者的治疗选择之一^[44]。AXIS 试验是近期唯一对既往 TKI 治疗失败后采用两种 TKI 治疗进行比较的随机 III 期优效性试验。结果和解读详见上述 7.3.1.4 章节^[32-34]。由于患者群的差异, 因此并不建议将 RECORD-1 试验的数据与 AXIS 试验的数据进行比较^[32-34,44]。

INTORSECT 试验是唯一一项对舒尼替尼治疗后疾病发生进展采用 mTOR 抑制剂与 TKI (替西罗莫司 vs. 索拉非尼) 直接进行比较的随机 III 期优效性试验^[43]。替西罗莫司组与索拉非尼组的中位 PFS 分别为 4.3 个月和 3.9 个月 (HR: 0.87; 95% CI: 0.71~1.07)。这些结果未达到统计学意义 (双侧 $P=0.19$)。然而, 两组间 OS 存在显著差异, 索拉非尼组更优 (HR: 1.31; 95% CI: 1.05~1.63; 双侧 $P=0.01$)。然而, 这些数据未必对其他 mTOR 抑制剂例如依维莫司有意义。

因此, 除了推荐 VEGF 靶向治疗应该用于低危和中危疾病患者之外, 尚不能得出强有力的有关最佳序贯靶向治疗顺序的推荐。

7.4.2.2 mTOR 抑制剂治疗后疾病发生进展的处理

有关这一问题的数据非常有限。鉴于 VEGF 靶向药物治疗肾癌的疗效，建议疾病进展后转为 VEGF 靶向治疗（专家意见）。AXIS 试验中，两组中仅有 12 例（3%）患者接受了替西罗莫司作为一线治疗，因此不能推荐^[32-34]。RECORD-3 试验的数据或许最有说服力，但还不够成熟，不足以作出治疗推荐^[45]。无论如何，舒尼替尼对于此类患者似乎有效，是值得关注的治疗选择。

7.4.2.3 细胞因子治疗进展的处理

已有随机对照试验将索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼作为此类患者的治疗选择，中位 PFS 分别为 5.5、12.1 和 7.4 个月。基于 AXIS 试验的数据，阿昔替尼用于既往接受细胞因子治疗的患者优于索拉非尼^[32-34]。

7.4.2.4 靶向药物二线治疗后的处理

RECORD-1 试验的亚组分析显示，依维莫司与安慰剂相比用于既往接受了一线以上靶向药物治疗的患者具有治疗作用。该研究中 26% 的患者接受了二线或二线上 VEGF 靶向治疗，接受依维莫司治疗仍可显著获益（HR: 0.28; $P < 0.0001$ ）。GOLD 试验未能显示多韦替尼用于既往接受 VEGF 和 mTOR 靶向治疗后进展的 mRCC 患者的疗效优于索拉非尼，但显示了索拉非尼作为三线治疗的疗效和安全性（两组均有 OS=11 个月）^[38]。

7.4.3 靶向药物联合治疗

目前，鉴于 II 期和 III 期试验显示靶向药物联合使用的毒性反应会增加且不能带来 PFS、OS 或疾病缓解方面的获益，因此尚不能作出有关靶向药物联合使用的推荐。一项早期随机 II 期研究显示，贝伐珠单抗 + 厄洛替尼在 PFS 方面并不优于贝伐珠单抗 + 安慰剂^[46]。随机 II 期 TORAVA 试验^[47]结果显示，贝伐珠单抗 + 替西罗莫司的毒性反应比预期大得多。另一项随机 II 期试验对贝伐珠单抗 + 替西罗莫司、贝伐珠单抗 + 索拉非尼以及索拉非尼 + 替西罗莫司联合使用与贝伐珠单抗单独使用进行了分析（BeST 试验），并于 2013 年 ASCO 年会上进行了报道^[48]。联合疗法在主要研究终点 PFS 方面并未优于贝伐珠单抗单药治疗。联合治疗组较贝伐珠单抗单药组常见严重毒性反应更多。

RECORD-2 试验和 INTORACT 试验均对联合疗法用于初治患者进行了研究。INTORACT 试验在一项 III 期研究中对贝伐珠单抗 + 替西罗莫司与贝伐珠单抗 + IFN- α 联合用药的观点进行了分析^[49]。RECORD-2 试验在 2012 年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）年会上进行了报道，应用随机 II 期试验设计对贝伐珠单抗 + 依维莫司与贝伐珠单抗 + IFN- α 进行了分析^[50]。两种联合方案在 PFS 和 OS 方面均不佳。

7.4.4 非透明细胞型肾细胞癌

目前对此尚无推荐。尚无有关非透明细胞型肾细胞癌全身治疗的 III 期试验的报道。RCC 研究的扩大用药项目及亚组分析显示，这类患者接受靶向治疗的生存结局劣于透明细胞型 RCC。非透明细胞型 RCC 的靶向治疗方案主要包括替西罗莫司、依维莫司、索拉非尼和舒尼替尼^[10,51-53]。

最常见的非透明细胞型 RCC 亚型为乳头状 1 型和 2 型 RCC，但是对于此类 RCC 缺乏前瞻性随机试验结果。关于舒尼替尼和依维莫司，有小样本单组数据^[53-56]。这两种药物均可使用，但没有对二者进行比较的数据。在 2013 年 ESMO 年会上报道的一项非随机 II 期试验（RAPTOR 试验）^[56]对依维莫司用于两种乳头状 RCC 亚型进行了分析，结果显示在意向性治疗人群中按照中央评估的中位 PFS 为 3.7 个月（95% CI: 2.3~5.5），中位 OS 为 21.0 个月（95% CI: 15.4~28.0）。

另一项非随机 II 期试验对 foretinib（MET/VEGFR2 双重抑制剂）用于乳头状 RCC 治疗进行了分析。结果显示，其毒性反应可以接受，且在 MET 种系突变的患者中具有较高的缓解率^[57]。这是将来一个有前景的研究方向。

集合管癌对全身治疗耐药。尚无数据支持对这类患者采取特定的治疗。少量数据支持在其他组织学亚型例如嫌色细胞肿瘤中使用靶向治疗。这些肿瘤已被纳入前瞻性研究但数量较少，尚未进行特定的亚组分析^[10,51]。

患者应该在临床试验的框架内接受治疗。如果没有相应的试验，可与患者共同决策，给予与透明肾细胞癌一致的治疗。

表 7.3 2014 年欧洲泌尿外科学会对转移性肾细胞癌患者全身治疗的循证推荐

RCC 类型	MSKCC 风险组 ^[3]	一线	LE [^]	二线 *	LE [^]	三线 *	LE [^]	后线	LE
透明细胞型 *	低危、中危和高危	舒尼替尼 帕唑帕尼 贝伐珠单抗 +IFN 仅用于低危和中危患者	1b 1b 1b	VEGFR 之后: 阿昔替尼 索拉非尼 [#] 依维莫司 细胞因子之后: 索拉非尼 [#] 阿昔替尼 帕唑帕尼	2a 2a 2a 1b 2a 2a	VEGFR 之后: 依维莫司 mTOR 之后: 索拉非尼	2a 1b	任何靶向药物	4
透明细胞型 *	高危 [†]	替西罗莫司	1b	任何靶向药物					
非透明细胞型 [§]	任何风险	舒尼替尼 依维莫司 替西罗莫司	2a 2b 2b	任何靶向药物	4				
IFN-α= 干扰素 α; LE= 证据水平; MSKCC=Sloan-Kettering 纪念癌症中心; mTOR= 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂; RCC= 肾细胞癌。 * 剂量: IFN-α 900 万单位每周 3 次皮下给药, 贝伐珠单抗 10 mg/kg 每 2 周静脉给药; 舒尼替尼 50 mg/d 口服, 给药 4 周, 停药 2 周 (37.5 mg 持续给药无明显差异); 替西罗莫司 25 mg 每周静脉给药; 帕唑帕尼 800 mg/d 口服; 阿昔替尼 5 mg 每日 2 次, 除非出现 2 级以上毒性反应, 血压高于 150/90 mm Hg 或患者正在接受抗高血压药物治疗, 则增至 7 mg 每日 2 次; 依维莫司 10 mg/d 口服。 § 尚无可用的标准治疗。患者应当在临床试验的框架内接受治疗。如果没有相应试验, 可与患者共同决策, 给予与透明细胞型肾细胞癌一致的治疗。 † NCT00065468 试验中的高危标准由 MSKCC^[3] 风险加多器官转移风险组成。 # 在 RCT 中, 索拉非尼在 PFS 方面劣于阿昔替尼, 而 OS 方面无劣效性^[34]。 ^ 当数据源于 RCT 中的亚组分析时, 证据水平会降级。									

7.4.5 结论

	LE
TKI 用于透明细胞型 mRCC 一线和二线治疗均可提高无进展生存和 / 或总生存。	1b
研究已证实, 与索拉非尼相比, 阿昔替尼用于细胞因子和 VEGF 靶向治疗失败后的二线治疗有效且在 PFS 方面具有优越性。	1b
舒尼替尼用于初治患者比 IFN-α 更有效。	1b
贝伐珠单抗与 IFN-α 联合较 IFN-α 单药用于初治低危和中危患者更有效。	1b
帕唑帕尼用于初治 mRCC 患者和细胞因子治疗后的患者均优于安慰剂。	1b
帕唑帕尼治疗透明细胞型 mRCC 的疗效不劣于舒尼替尼。	1b
替西罗莫司单药治疗用于高危 mRCC 较 IFN-α 可延长总生存期。	1b
依维莫司可延长既往 VEGF 靶向治疗失败或对 VEGF 靶向治疗不耐受的患者的无进展生存期。	1b
索拉非尼似乎对一系列既往接受过细胞因子或靶向治疗的透明细胞型 RCC 患者具有广泛疗效。	4
mTOR 抑制剂 (依维莫司和替西罗莫司) 和 VEGF 靶向疗法 (舒尼替尼或索拉非尼) 均可用于非透明细胞型 RCC 的治疗。	3
尚无联合疗法被证明优于单药治疗。	1a

7.4.6 转移性肾细胞癌全身治疗的推荐

推荐	GR
mRCC 全身治疗应当基于靶向药物。	A
推荐舒尼替尼和帕唑帕尼作为晚期 / 转移性透明细胞型 RCC 的一线治疗。	A
推荐贝伐珠单抗 +IFN- α 作为低危和中危晚期 / 转移性透明细胞型 RCC 的一线治疗。	A
推荐替西罗莫司作为高危 RCC 患者的一线治疗。	A
推荐阿昔替尼作为 mRCC 患者的二线治疗。	A
推荐依维莫司用于 VEGF 靶向治疗失败的透明细胞型 RCC 的治疗。	A
帕唑帕尼和索拉非尼可作为阿昔替尼的替代治疗药物，并推荐作为既往细胞因子治疗失败后的二线治疗。	B
推荐采用靶向药物序贯治疗。	A

7.5 参考文献

1. Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
2. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet 2010 Feb;375(9715):641-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
3. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999 Jan;353(9146):14-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
4. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002 Jan;20(1):289-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
5. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jan;(1):CD001425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
6. Negrier S, Perol D, Ravaud A, French Immunotherapy Intergroup, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer 2007 Dec;110(11):2468-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
7. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jan;(1):CD001425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007 Dec;370(9605):2103-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan;356(2):115-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 May;356(22):2271-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
11. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst 1993 Apr;21(85):622-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
12. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995 Mar;13(3):688-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>

13. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
14. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
15. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 2010 Nov;16(22):5539-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881001>
16. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 Jun;366(26):2455-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>
17. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
18. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
19. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>
20. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Dec;27(34):5794-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>
21. Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):927-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847>
22. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):141-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
24. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
25. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Mar;27(8):1280-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171708>
26. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
27. Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895
28. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012 Apr;30(12):1371-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274>

29. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb;28(6):1061-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
30. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 Aug;369(8):722-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
31. Escudier BJ, Porta C, Bono P, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 4502.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/30/18_suppl/CRA4502
32. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec;378(9807):1931-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>
33. Dror Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 4546.
<http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>
34. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 May;14(6):552-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
35. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1233-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140184>
36. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Dec;14(13):1287-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>
37. Motzer R, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 4501.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=96560
38. Motzer R, Szczylik C, Vogelzang NJ, et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *European Cancer Congress 2013:abstr LB34*.
<http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx?abstractid=8915>
39. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010 May;28(13):2144-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368553>
40. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008 Nov;26(33):5422-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>
41. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010 May;28(13):2137-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>
42. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Dec;60(3):216-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
43. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 Dec. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>

44. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug;372(9637):449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
45. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013 May;31(S15):abstr 4504.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4504
46. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007 Oct;25(29):4536-4541.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876014>
47. Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):673-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>
48. McDermott DF, Manola J, Pins M, et al. The BEST trial (E2804): A randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2013;31suppl 6;abstr 345.
<http://meetinglibrary.asco.org/content/107093-134>
49. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial. *J Clin Oncol* 2013 Dec. [Epub ahead of print]
<http://jco.ascopubs.org/content/early/2013/12/02/JCO.2013.50.5305.abstract>
50. Ravaud A, Barrios C, Anak, O, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE) + bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN) + BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2.
https://www.webges.com/cslide/library/esmo/mylibrary/search/session//370_129 [Access date January 2014]
51. Gore ME, Szczyluk C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009 Aug;10(8):757-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
52. Sánchez P, Calvo E, Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011 Jan;22 Suppl 1:S9-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605>
53. Koh Y, Lim HY, Ahn JH, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4):1026-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114>
54. Tannir NM, Plimack E, Ng C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1013-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265>
55. Ravaud A, Oudard S, Gravis-Mescam G, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP). *J Clin Oncol* 2009;27 suppl 15:5146.
56. Escudier B, Bracarda S, Maroto JP, et al. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *European Cancer Congress* 2013;abstract 2706.
<http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx?abstractid=6277>
57. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 Jan;31(2):181-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213094>

8. 肾细胞癌根治性肾切除术或肾部分切除术或者消融治疗后的随访

8.1 引言

对 RCC 患者进行治疗后监测可使泌尿外科医师监测或识别：

- 术后并发症
- 肾功能
- 肾部分切除术或消融治疗后的局部复发
- 对侧或同侧（肾部分切除术后）肾脏的复发
- 转移灶的出现

对 RCC 进行治疗后监测的方法和时机已有诸多文献报道，但有关 RCC 治疗后的监测方案尚未达成共识。事实上，尚无证据显示对疾病复发作出早期诊断较晚期诊断可以改善患者的生存结局。然而，为了获得 RCC 的更多信息，随访十分重要，应当由泌尿外科医师对患者进行随访，记录疾病复发或转移灶出现的时间。通过患者病史、体格检查、血清肌酐以及估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）的检测来评估术后并发症和肾功能。如果术前出现肾功能损伤或者术后出现肾功能恶化，则需要对 eGFR 进行长期监测。无论何时，都应尽可能通过保留肾单位手术来最大程度地优化 T1 或 T2 期肿瘤患者的肾功能^[1,2]以及无瘤生存^[3-5]结果^[6]（LE：3）。虽然肿瘤床的复发较罕见（2.9%），但早期诊断十分有用，因为最有效的治疗措施是肿瘤切除手术^[7,8]。对侧肾脏的复发也较罕见（1.2%），与阳性切缘、多灶性和肿瘤分级有关^[9]（LE：3）。实施监测的目的在于早期发现局部复发或转移。这对于消融治疗如冷冻消融术和射频消融术（radiofrequency ablation, RFA）尤为重要。尽管与传统手术相比，消融治疗的局部复发率更高，但患者仍然有可能通过反复消融治疗或根治性肾切除术获得治愈^[10]（LE：3）。手术切除被认为是肿瘤可切除患者的标准疗法，尤其是孤立性肿瘤患者的优选治疗选择，然而对于转移性病灶，肿瘤向外扩展生长可能限制了手术切除的机会。此外，在临床试验中，如果肿瘤负荷较低，对肿瘤复发的早期诊断可能会增强全身治疗的疗效。

8.2 何种方法用于何种患者，以及何时进行

没有必要对所有患者均进行密切影像学监测。例如，T1a 期分级较低的肿瘤患者术后的生存结局通常较好。因此，根据复发风险或转移风险进行分层随访比较合理。虽然没有随机研究的证据，但已有一些大型研究对长期随访期间的预后因素进行了分析，从中可以得出一些结论^[11-13]（LE：4）：

- 胸片检测小肿瘤的敏感性较差，超声检查也有其局限性。因此不应基于这类影像学方法进行监测^[14]。对于低危肿瘤，应当根据放射暴露和获益调整监测间期。为降低放射暴露，可使用 MRI。
- 当复发风险中度或较高时，可选择胸部和腹部 CT 对患者进行监测，但应考虑到反复 CT 检查可能会导致放射暴露相关的合并症发生率显著上升^[15]。CT 可以清晰地显示 RCC 的转移灶^[16]。
- 监测还应当包括对肾功能和心血管危险因素的临床评估。
- 鉴于特异性和敏感性有限，PET、PET-CT 以及骨扫描不是 RCC 监测的标准检查。
- 如果将来出现更多有效的新疗法，则或许需要采用更加严格的随访策略，特别是在冷冻消融术和 RFA 后，因为这些治疗后存在较高的局部复发风险。

目前对最佳随访时间尚存争议。一些学者认为 5 年之后继续进行影像学随访已不再具有成本-获益。然而，晚期转移病灶更可能为孤立性肿瘤，适合采用更加积极的针对性疗法。此外，如果对侧肾脏再发肿瘤，若能在肿瘤体积较小时检测到，则可以采用保留肾单位手术进行治疗。此外，对于 < 4 cm 的肿瘤，肾部分切除术和根治性肾切除术在肿瘤复发方面没有差异^[17]（LE：3）。

几位作者（Kattan、Liebovich, UCLA 和 Karakiewicz）^[18-21]已经设计了评分系统和列线图来对肿瘤复发、转移和患者死亡的可能性进行量化。这些系统已经过了比较和验证^[22]（LE：2）。通过对

预后变量进行分析，已经提出了几种基于分期的监测方案^[23,24]，但是这些方案并不包括消融治疗后的监测。目前已经制定了术后列线图用来评估术后5年无复发生存的可能性^[25]。最近，一个基于年龄、症状和TNM分期的术前预后模型也已经发表并经过了验证^[26]（LE：3）。因此需要采用一种监测模式来对RCC患者进行治疗后监测，通过监测，不仅可以判断患者的风险属性，而且还可以判断所采取治疗的疗效（表8.1）。

表 8.1 RCC 患者治疗后推荐监测模型，已将患者风险属性和治疗疗效考虑在内

风险属性	治疗	监测						
		6 个月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	> 5 年
低危	仅 RN/PN	US	CT	US	CT	US	CT	停止监测
中危	RN/PN/ cryo/RFA	CT	CT	CT	US	CT	CT	每 2 年进行一次 CT 检查
高危	RN/PN/ cryo/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	每 2 年进行一次 CT 检查

cryo= 冷冻消融术；CT= 计算机断层扫描（胸部和腹部），或 MRI= 磁共振成像；PN= 肾部分切除术；RFA= 射频消融术；RN= 根治性肾切除术；US= 超声（腹部、肾脏和肾床）。

8.3 肾细胞癌根治性肾切除术或肾部分切除术或者消融治疗后监测的结论与推荐

结论	LE
监测的目的是当患者仍然可通过手术治愈时，通过监测来发现局部复发或转移性病灶。应当对肾功能进行评估。	4
应当根据已有的分类系统进行风险分层：例如加州大学洛杉矶分校综合分期系统评分（ http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443 ^[27] ）。	4

推荐	GR
应当基于患者的风险因素和所采取的不同治疗方法进行 RCC 治疗后随访。	C
对于低危患者，可以不常规使用 CT/MRI。	C
对于中危患者，应该依据风险分层列线图加强随访，包括进行定期 CT/MRI 监测。	C
对于高危患者，随访检查应当常规包括 CT/MRI。	C
对于肿瘤体积较大（> 7 cm）的接受保留肾单位手术治疗的，以及切缘阳性的患者，肾内复发的风险增加。这类患者应加强随访。	C

8.4 研究重点

今后需开展进一步研究来判断随访是否可以使患者获得生存获益；应该进一步探寻在什么样的时间点进行再分期最有可能检测到复发；应该对手术的预后标志物进行研究以判断术后疾病复发的风险。

8.5 参考文献

- Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. Mayo Clin Proc 2008 Oct;83(10):1101-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828969>
- Snow DC, Bhayani SB. Chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic T1A lesions. J Endourol 2008 Feb;22(2):337-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257672>
- Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared to partial nephrectomy. J Urol 2008 Feb;179(2):468-71;discussion 472-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
- Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol 2009

- Jan;181(1):55-61;discussion 61-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
5. Zini L, Perotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009 Apr;115(7):1465-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>
 6. Jeldres C, Patard JJ, Capitanio U, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology* 2009 Jun;73(6):1300-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568>
 7. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma local recurrences, impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006 May;97(5):933-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643473>
 8. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):522-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072>
 9. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005 Feb;173(2):391-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178>
 10. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol* 2006 Nov;176(5):1973-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070224>
 11. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1853-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764>
 12. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
 13. Scoll 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 Urol* 2009 Feb;181(2):506-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084868>
 14. Doornweerd BH, de Jong IJ, Bergman LM, et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013 Oct 6. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096433>
 15. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000.
<http://www.legislation.gov.uk/uksi/2000/1059/contents/made>
 16. Coquia SF, Johnson PT, Ahmed S, et al. MDCT imaging following nephrectomy for renal cell carcinoma: Protocol optimization and patterns of tumor recurrence. *World J Radiol* 2013 Nov;5(11):436-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349648>
 17. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5; quiz 2435.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
 18. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Jul;166(1):63-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
 19. 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 prognosticated nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005 Aug;174(2):466-72;discussion 472; quiz 801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>
 20. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr;97(7):1663-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
 21. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr;25(11):1316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
 22. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005 Oct;104(7):1362-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>

23. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol 2007 Jun;51(6):1490-500;discussion 1501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521>
24. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Rev Urol 2006 Winter;8(1):1-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554>
25. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2005 Jan;173(1):48-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
26. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitano U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2009 Feb;55(2):287-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
27. Zisman A, Pantuck AG, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using a staging System. J Clin Oncol 2001 Mar;19(6):1649-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

9. 缩写词表

本列表未对最常见缩写进行概括。

ACD-RCC	获得性囊性疾病相关性 RCC
ACKD	获得性囊性肾脏疾病
Ca IX	碳酸酐酶IX
CCF	克利夫兰医疗中心基金会
CKD	囊性肾脏疾病
c-KIT	c-kit 基因编码的酪氨酸蛋白酶，亦称 CD117
CPB	心肺旁路
CRP	C-反应蛋白
CRT	传统放疗
CSS	癌症特异性生存
DCM	数据库联盟模型
DHCA	深低温停循环
eGFR	估计肾小球滤过率
FSRT	分次立体定向放疗
GFR	肾小球滤过率
IKCWG	国际肾癌工作组
LDH	乳酸脱氢酶
LND	淋巴结清扫术
MRA	MRI 血管造影术
MSKCC	Sloan-Kettering 纪念癌症中心
MTS	细胞增殖检测
ORR	总体缓解率
OS	总生存
PADUA	术前解剖学参数
PD-1L	程序性死亡 -1 配体
PET	正电子发射断层扫描
PFS	无进展生存
PN	肾部分切除术
RFS	无复发生存率
RN	根治性肾切除术
SRS	立体定向放射外科
TCRCC	管状囊性肾细胞癌
TKI	酪氨酸激酶抑制剂
TRCC	MiT 家族异位相关 RCC
TTP	进展时间
US	超声
VTT	静脉瘤栓
WBRT	全脑放射治疗

利益冲突

All members of the Renal Cell Cancer working group have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is publically accessible through the European Association of Urology website. This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.



© 2014 European Association of Urology.

All rights reserved. Translation rights arranged with European Association of Urology. Elsevier has obtained the publisher's permission to reprint this article, and authorized Novartis Pharmaceuticals (China) Oncology to freely distribute such reprint to medical professions. No part of this publication may be reproduced electronically, mechanically, including photocopying, resending or in any information storage and retrieval system, or transmitted in any form, by any means, without prior written permission from European Association of Urology.

European Association of Urology, Elsevier and Novartis Pharmaceuticals (China) Oncology hold themselves responsible for statements made by any contributor. Statements or opinions expressed in this publication reflect the view of the author(s). No responsibility is assumed by European Association of Urology, Elsevier and Novartis Pharmaceuticals (China) Oncology for any damage to persons or property arising from any error or omissions in the journal. Consult full prescribing information before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.

本刊物版权归欧洲泌尿外科学会所有。Elsevier经允许中文再版此篇文章，并同意诺华制药（中国）肿瘤事业部对医学人士进行免费发送。未经欧洲泌尿外科学会书面同意，严禁以任何形式或途径复制本刊物内容，包括利用电子、机械、影印等方式对本刊文字或插图作全部或部分抄袭、复制或传播，或将其储存于任何检索库系统内。

除非明确声明，本刊发表的观点仅代表作者本人，而不代表欧洲泌尿外科学会，Elsevier和诺华制药（中国）肿瘤事业部的观点。因疏忽或资料存在的错误等对个人和财产所造成的任何伤害，欧洲泌尿外科学会，Elsevier和诺华制药（中国）肿瘤事业部均不承担任何责任。读者开具本刊中提到的任何药品之处方前，请查询有关的处方资料。

These articles are translated by Elsevier and distributed with the support of
Novartis Pharmaceuticals (China) Oncology.

14RE048