



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN肿瘤临床实践指南（NCCN指南®）

# 肾癌

2023.v2-2022年8月3日

**NCCN.org**

NCCN患者指南®, 网址: **[www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)**

本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用, 严禁用于商业, 请于下载后24小时删除

版权归© 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有。

继续



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号  
qiuyisheng333或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

.....

火焰高，欢迎更多的同行朋友加入我们！  
以及其他海量肿瘤资料库更新，众人拾柴  
家一起有奖挑错、参与指南编译和更新，  
为了让资料库越来越好，永远热烈欢迎大



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 肾癌

NCCN指南索引

目录

讨论

肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2022各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

### 肿瘤医生同行互帮互助群

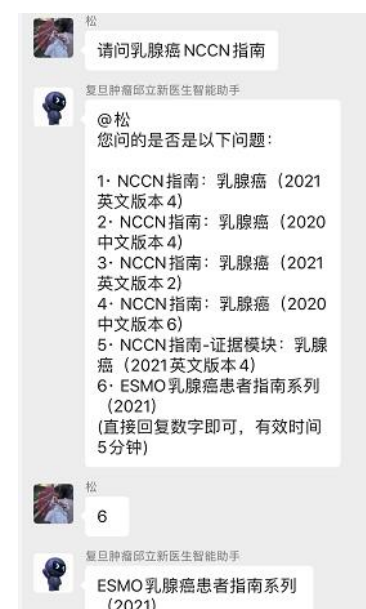
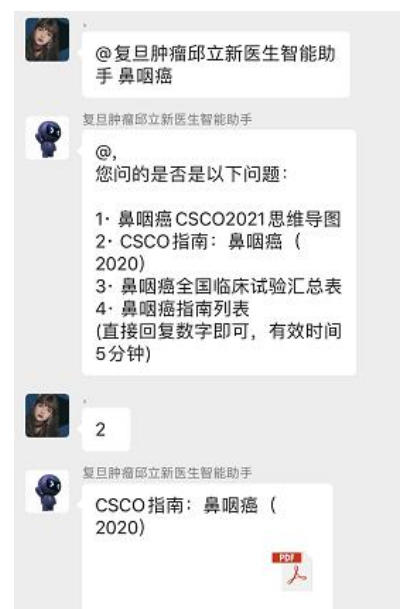


群内医生同行60000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuyisheng333或13918529955申请入群



复旦肿瘤邱立新医生



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2023

### 肾癌

**\*Robert J. Motzer, MD/Chair † P**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**\*Eric Jonasch, MD/Vice-chair †**

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

**Neeraj Agarwal, MD ‡ †**

Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

**Ajjai Alva, MBBS †**

University of Michigan Rogel Cancer Center

**Michael Baine, MD, PhD §**

Fred & Pamela Buffet Cancer Center

**Kathryn Beckermann, MD, PhD †**

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Maria I. Carlo, MD †**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Toni K. Choueiri, MD † P**

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center | Massachusetts General

Hospital Cancer Center

**Brian A. Costello, MD, MS †**

Mayo Clinic Cancer Center

**Ithaar H. Derweesh, MD ω**

UC San Diego Moores Cancer Center

**Arpita Desai, MD † P**

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

**Yasser Ged, MBBS †**

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

**Saby George, MD †**

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**John L. Gore, MD, MS ω**

Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

**Naomi Haas, MD †**

Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

**Steven L. Hancock, MD § P**

Stanford Cancer Institute

**Payal Kapur, MD ≠**

UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

**Christos Kyriakopoulos, MD ‡**

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

**Elaine T. Lam, MD †**

University of Colorado Cancer Center

**Primo N. Lara, MD †**

UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Clayton Lau, MD ω**

City of Hope National Medical Center

**Bryan Lewis ¥**

KidneyCAN

**David C. Madoff, MD ∩**

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Brandon Manley, MD ω**

Moffitt Cancer Center

**M. Dror Michaelson, MD, PhD †**

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center | Massachusetts General Hospital Cancer Center

**Amir Mortazavi, MD †**

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

**Lakshminarayanan Nandagopal, MD †**

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

**Elizabeth R. Plimack, MD, MS † P**

Fox Chase Cancer Center

**Lee Ponsky, MD ω**

Case Comprehensive Cancer Center/ University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

**Sundhar Ramalingam, MD †**

Duke Cancer Institute

**Brian Shuch, MD ω**

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

**Zachary L. Smith, MD ω**

Siteman Cancer Center at BarnesJewish Hospital and Washington University School of Medicine

**Jeffrey Sosman, MD ‡**

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

**NCCN**

**Shaili Aggarwal, PhD**

**Lisa Gurski, PhD**

**Ryan Schonfeld, BA**

‡血液学/血液肿瘤学

P 内科学

∩介入放射学

†肿瘤内科

¥患者宣传

≠病理学

§放疗/放射肿瘤学

ω泌尿学

\*讨论撰写委员会成员

## NCCN肾癌小组成员

## 指南更新总结

### 肾癌

#### 初始处理(KID-1)

#### I-III期(KID-1)主要治疗和随访期(KID-1)

#### IV期主要治疗(KID-2)

#### 复发或IV期疾病治疗(KID-3)

#### 手术原则(KID-A)

#### 随访(KID-B)

#### 复发或IV期疾病的全身治疗原则(KID-C)

#### 直接治疗风险模型(KID-D)

### 遗传性肾细胞癌（RCC）

#### 遗传性RCC综合征的进一步遗传风险评估标准(HRCC-1)

#### 遗传性RCC综合征概述(HRCC-2)

#### 基因检测(GENE-1)

#### 确诊遗传性RCC患者的肾脏特异性筛查建议(HRCC-B)

#### 确诊遗传性RCC患者的肾脏特异性手术建议(HRCC-C)

#### 确诊遗传性RCC患者的肾脏特异性全身治疗(HRCC-D)

#### 分期(ST-1)

#### 缩略语（ABBR-1）

**临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。**

选择免费的最先进的靶向治疗或免疫治疗临床试验项目利器，全国在线查找临床试验，请单击此处：

<http://www.lcsyxn.cn/RCTS>。

NCCN证据和共识类别：除非特别说明，所有建议均为**2A**类。

见NCCN证据和共识分类。

NCCN推荐类别：所有推荐方案都认为是合适的。



NCCN肾癌指南从2023.v1版更新至2023.v2版，更新内容为：

### KID-B (1 of 5)

·随访

►I期（T1a）

◇主动监测期间的随访

–第4点，增加第2小点：如果正在考虑进行干预，请考虑重复进行胸部成像。

◇消融术后的随访

–第3点，第1小点修订：“除非有禁忌，在消融治疗后1-6个月进行腹部CT或MRI伴或不伴静脉造影（除非另有禁忌），然后CT或MRI（首选），或超声每年5年或更长时间……”

–第4点，第1小点修订：对于活检证实有低风险病理特征（无肉瘤样、低级别[1/2级]）肾细胞癌(RCC)、非诊断性活检或既往无活检的患者，每年进行胸部x光检查或CT检查，持续5年

### KID-B (2 of 5)

·随访

►I期（T1a）

◇部分或根治性肾切除术后的随访

–第4点，第1小点修订：基于手术后3-12个月内的腹部CT或MRI（首选），~~或US~~，然后根据临床需要，进行每年随访，长达5年或更长时间。

–第4点，第2小点修订：“可以考虑采用更严格的成像计划或技术方式……”

►II期

◇新增：部分或根治性肾切除术后的随访

### KID-B (3 of 5)

·随访

►顶部修订：II期III期随访

### KID-B (4 of 5)

·随访

►辅助治疗后随访

◇第1点修订：接受辅助治疗的患者应接受II期或III期疾病的临床随访。

### KID-B (5 of 5)

·随访

►长期随访（>5年）

◇第3点修订：每年应进行病史和体格检查，~~以评估转移性疾病的发展或治疗后遗症。~~



NCCN肾癌指南从2022.v4版更新至2023.v1版，更新内容为：

### KID-1

- 初始治疗
  - ▶ 第5项修订：胸部CT（首选）或胸部X射线
  - ▶ 分项删除：胸部CT
- 辅助治疗
  - ▶ 通路2修订：删除临床试验
  - ▶ 底部路径：
    - ◇ 透明细胞修订：删除 "临床试验（首选）"。
    - ◇ 非透明细胞修订：监测或临床试验

### KID-3

- 复发或IV期疾病治疗
  - ▶ 透明细胞：
    - ◇ 第4行修订：".....转移手术或SBRT或消融技术治疗寡转移性疾病，或转移灶切除术并完全切除疾病，然后在肾切除术后1年内进行辅助性的帕博利珠单抗治疗。"
- 复发或IV期疾病进展
  - ▶ 透明细胞：
    - ◇ 最底行增加：".....最佳支持性护理或转移灶切除术或SBRT或消融技术治疗寡转移性疾病。"(也适用于非透明细胞)。

### KID-A

- 手术原则
  - ▶ 第6项，第3小项修订：消融技术的局部复发率比传统手术高，可能需要多次治疗才能达到与传统手术相同的局部肿瘤效果。

### KID-C 1/2

- 复发或IV期疾病系统治疗原则
  - ▶ 透明细胞组织学二线治疗：
    - ◇ 首选方案
      - 乐伐替尼+依维莫司被改为2A类推荐
    - ◇ 其他推荐方案
      - Tivozanib被改为1类推荐
    - ◇ 某些情况适用
      - Belzutifan被添加为2B类推荐

NCCN肾癌指南从2022.v4版更新至2023.v1版，更新内容为：

KID-C 2/2

•非透明细胞的系统性治疗

▶ 其他推荐方案

◇ 纳武单抗+卡博替尼被添加为2A类推荐

▶ 某些情况适用

◇ 纳武单抗+伊匹单抗被添加为2B类推荐

•脚注h修订:对于集合管或髓质亚型，使用细胞毒化疗（卡铂+吉西他滨，卡铂+紫杉醇，或顺铂+吉西他滨）和目前用于治疗尿道上皮的其他铂类化疗，已经观察到部分反应。吉西他滨+多柔比星也可以在肾髓质癌（RMC）中产生反应（Wilson NR, et al. Clin Genitourin Cancer 2021;~~(6)~~ 19:e401-e408; Roubaud G, et al. Oncology 2011;80:214-218; Shah AY, et al. BJU Int 2017; 120:782-792）。口服靶向治疗一般不会对肾髓质癌（RMC）患者产生反应；厄洛替尼+贝伐珠单抗即使在重度预处理的RMC患者中也能产生反应。在临床试验之外，以铂类为基础的化疗方案应该是肾髓质癌的RMC首选一线治疗。

**HRCC-1**

•遗传性RCC综合征的进一步遗传风险评估标准

▶ 第2项修订：患有RCC的个人或未受影响的个人有以下任何标准

▶ 第2栏，底部路径修订。".....参考具体的综合征--见遗传性RCC综合征概述（HRCC-2），见NCCN指南：遗传性/家族性高风险评估。乳腺、卵巢和胰腺。 癌症风险评估和咨询的原则（EVAL-A）和 谱系(EVAL-B)"

•脚注

▶ 增加脚注c：在可能的情况下，在测试未受影响的个体之前，先测试具有最高致病性/可能致病性变体可能性的家庭成员。

▶ 增加脚注d：在易位性RCC或髓质性RCC中没有必要。

**HRCC-D**

•增加脚注4：Belzutifan被FDA批准用于治疗VHL相关的RCC、中枢神经系统（CNS）血管母细胞瘤或不需要立即手术的pNET。

•增加脚注5：Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. N Engl J Med 2021;385:2036-2046.

**ABBR-1**

新增加的部分：缩写

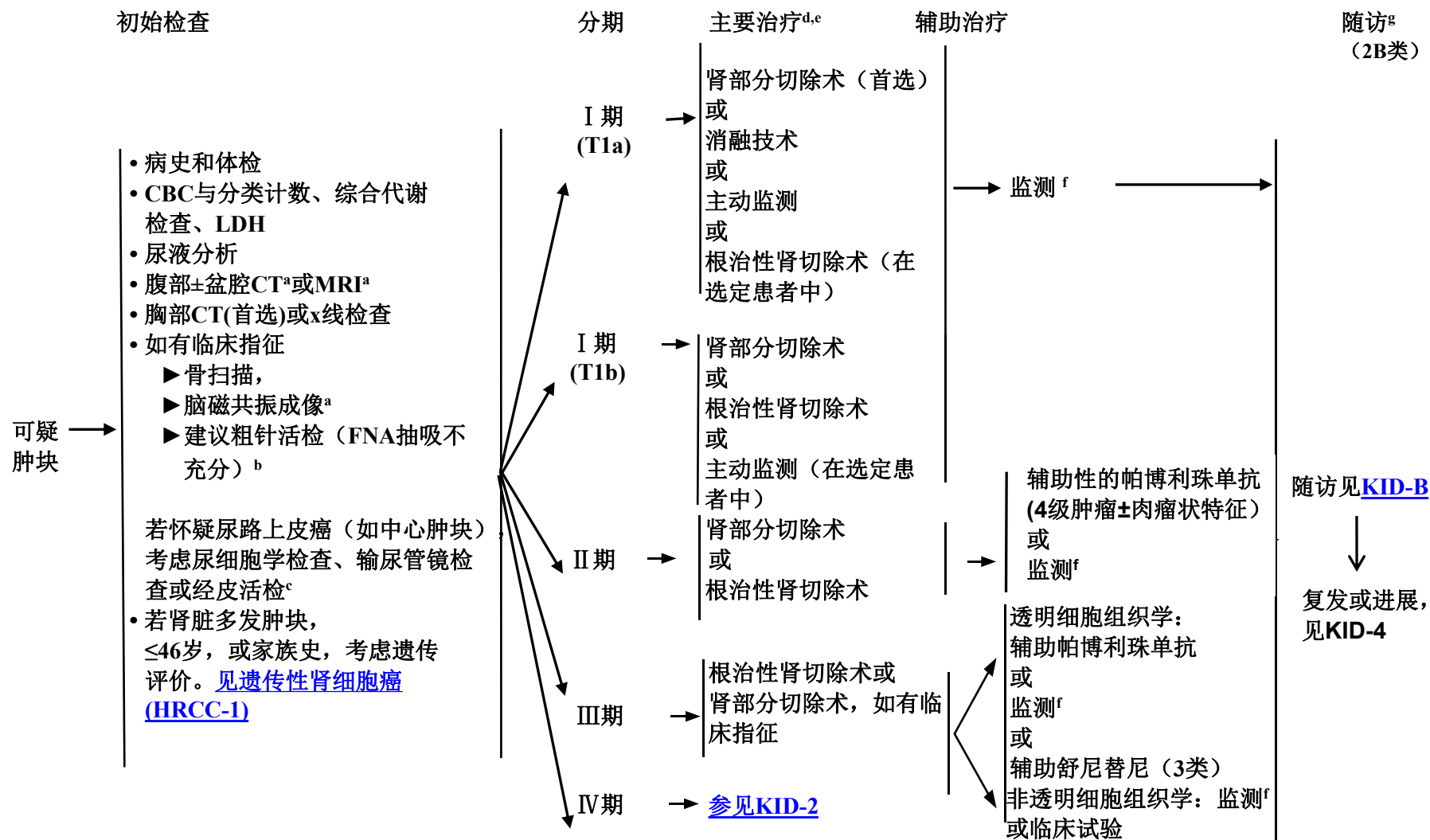




National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 肾癌



<sup>a</sup>强烈建议首选有和无造影剂的成像，如肾脏方案。

<sup>b</sup>可以考虑对小病灶进行活检，以获得或确诊恶性肿瘤，并指导监测或消融技术、冷冻手术和射频消融策略。

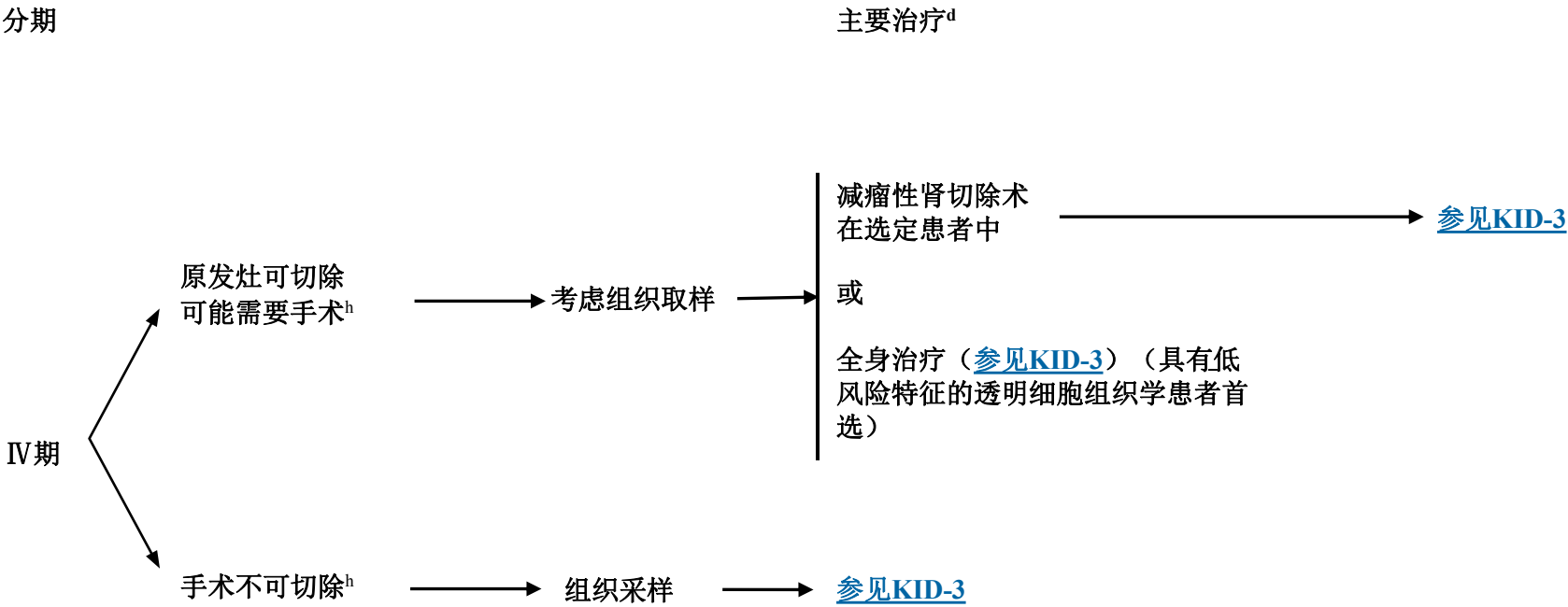
<sup>c</sup>如果存在转移性疾病或患者无法耐受输尿管镜检查。

<sup>d</sup>见手术原则([KID-A](#))。

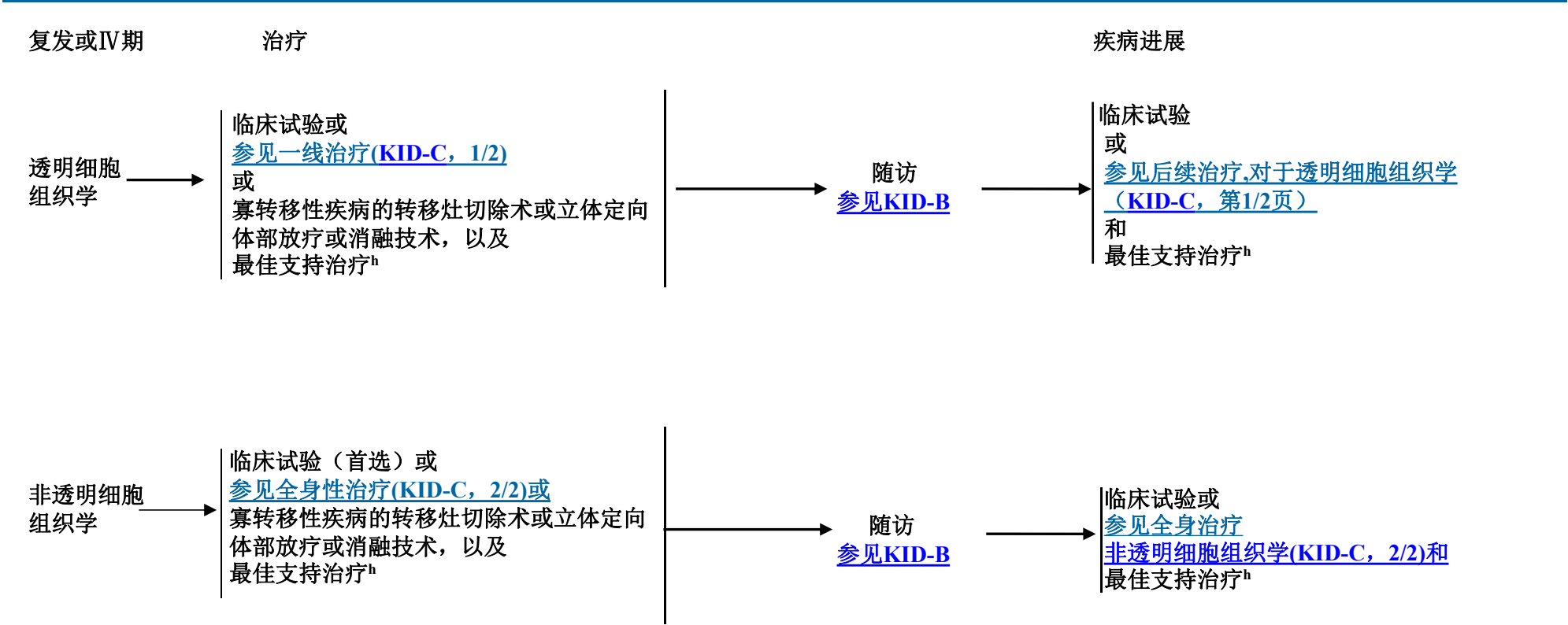
<sup>e</sup>对于医学上不能手术的 I 期肾癌 (2B类) 和 II/III 期肾癌 (均为3类) 患者，可考虑立体定向放射治疗(SBRT)。

<sup>f</sup>见随访([KID-B](#))。

<sup>g</sup>没有单一随访计划适用于所有患者。随访应根据患者要求个体化。



<sup>d</sup>见手术原则([KID-A](#))。  
<sup>h</sup>根据转移性疾病的症状和程度进行个体化治疗。



<sup>h</sup>最佳支持治疗可包括针对骨转移的姑息性放疗、双膦酸盐或RANK配体抑制剂。



### 手术原则

- 保留肾单位的手术（肾部分切除术）适用于选定的患者，例如：
  - ▶技术上可行的单侧 I -III期肿瘤
  - ▶单肾状态、肾功能不全、双肾肿块和家族性肾细胞癌
  - ▶由于年龄较小或存在医疗风险因素（如高血压、糖尿病、肾结石），有发生进展性慢性肾病相对风险的患者
- 可采用开放、腹腔镜或机器人辅助手术进行根治性和部分肾切除术。
- 区域淋巴结清扫是可选的，但建议区域淋巴结清扫用于术前影像显示可切除的肿大淋巴结或手术时可触及/可见肿大淋巴结的患者。
- 如果肾上腺未受累，可省略肾上腺切除术。
- 对于广泛累及下腔静脉者可能需要特殊团队或转诊至大型医疗中心。
- 热消融（例如，冷冻手术、射频消融）是临床T1期肾脏病变患者的治疗选择。
  - ▶对于<3cm的肿块，可以选择热消融，但对于选定患者的较大肿块，也可以选择热消融。>3cm的肿块消融与较高的局部复发率/持续性和并发症发生率相关。
  - ▶小病灶活检确诊为恶性肿瘤，可选择监测、冷冻手术和射频消融。
  - ▶与传统手术相比，消融技术的局部复发率更高，可能需要多种治疗以达到相同的局部肿瘤学结局。<sup>a,b</sup>
- 主动监测是临床T1期肾脏病变患者初始管理的一种选择，例如：
  - ▶肾脏小肿块 < 2 cm的患者，因为良性肿瘤的发生率高且这些肿块的转移潜能低。
  - ▶建议对主要为囊性成分的T1a肿瘤(≤4 cm)患者进行主动监测。
  - ▶临床分期为T1期，若进行干预会有显著的死亡或发病风险的患者。
  - ▶主动监测需要进行连续腹部成像，如果肿块出现提示转移潜能增加的变化（例如，肿瘤大小、生长速率、浸润模式增加），则及时进行干预。
  - ▶主动监测应包括定期转移检查，包括血液检查和胸部成像，特别是当肿块显示生长时。
- 一般而言，在全身治疗前适合接受肾细胞减灭术的患者有：
  - ▶体能状态优良(ECOG PS < 2)
  - ▶无脑转移

<sup>a</sup> Campbell S, Uzzo R, Allaf M, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA Guideline. J Urol 2017;198:520-529.

<sup>b</sup> Pierorazio P, Johnson M, Patel H, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: Systematic review and meta-analysis. J Urol 2016;196:989-999.



**随访<sup>a,b</sup>（2B类）**

**I 期(T1a)**

**主动监测期间的随访<sup>c</sup>**

- 每年病史和体检
- 根据临床指征，每年进行实验室检查
- 腹部影像：
  - ▶ 6个月内初次应用腹部增强CT或MRI监测（如果无禁忌症），以后则至少每年进行一次CT、MRI或超声(US)检查
- 胸部影像：
  - ▶ 基线时有临床指征时，每年进行胸部X线或CT检查，以评估肺转移
  - ▶ 如果正在考虑进行干预，可考虑重复胸部成像
- 根据临床指征，在开始主动监测或随访时考虑肾肿块活检
- 随访可根据手术状态、治疗方案、副作用、合并症和症状进行个体化

**消融术后随访<sup>c</sup>**

- 每年病史和体检
- 根据临床指征，每年进行实验室检查
- 腹部影像：
  - ▶ 消融治疗后1-6个月进行增强或平扫腹部CT或MRI（除非有禁忌），然后根据临床指征每年进行CT或MRI（首选），持续5年或更长时间。如果患者无法接受静脉造影剂，MRI是首选的影像检查模式。
  - ▶ 如果影像学或临床上考虑有复发，则可能需要更频繁的影像学检查、肾肿块活检或进一步治疗。
- 胸部影像：
  - ▶ 对于活检证实有低风险病理特征（无肉瘤样、低级别[1/2级]）肾细胞癌(RCC)、非诊断性活检或既往无活检的患者，每年进行胸部x光检查或CT检查，持续5年。

<sup>a</sup> Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA Guideline. J Urol 2013;190:407-416.

<sup>b</sup> 没有单一随访计划适用于所有患者。随访频率和持续时间应根据患者要求进行个体化调整，可延长至5年以上（[见KID-B，第5页，共5页](#)）。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

<sup>c</sup> 有临床指征时进行增强影像检查。



**随访<sup>a,b</sup>（2B类）**

**I 期(pT1a)和(pT1b)<sup>c</sup>**

部分或根治性肾切除术后的随访

- 每年病史和体检。
- 根据临床指征，每年进行实验室检查。
- 腹部影像：
  - ▶ 基线腹部CT或MRI（首选），在术后3-12个月内进行，然后根据临床指征每年一次，持续5年或更长时间。
  - ▶ 如果切缘阳性或有不良病理特征（如肉瘤样、高级别[3/4级]），可以考虑更严格的影像检查。
- 胸部影像：
  - ▶ 每年进行一次胸部X线或CT检查，至少持续5年，以后根据临床指征进行。
  - ▶ 如果切缘阳性或有不良病理特征，可以考虑更严格的影像程序。

**II期**

部分或根治性肾切除术后的随访

- 每年病史和体检。
- 根据临床指征，每年进行实验室检查。
- 腹部影像：
  - ▶ 基线腹部CT或MRI（首选），术后2年内每6个月内进行，然后根据临床指征每年一次，持续5年或更长时间。
  - ▶ 如果切缘阳性或有不良病理特征（如肉瘤样、高级别[3/4级]），可以考虑更严格的影像检查。
- 胸部影像：
  - ▶ 每年进行一次胸部X线或CT检查，至少持续5年，以后根据临床指征进行。
  - ▶ 如果切缘阳性或有不良病理特征，可以考虑更严格的影像程序。

<sup>a</sup> Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA Guideline. J Urol 2013;190:407-416.

<sup>b</sup> 没有单一随访计划适用于所有患者。随访频率和持续时间应根据患者要求进行个体化调整，可延长至5年以上（[见KID-B，第5页，共5页](#)）。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。

<sup>c</sup> 有临床指征时进行增强影像检查。





随访<sup>a,b</sup>  
(2B类)

III期随访

- 每3-6个月进行一次病史和体检，持续3年，然后每年一次，直至5年，此后根据临床指征进行。
- 每3-6个月进行一次全面代谢检查和其他检查，持续3年，然后每年一次，直至5年，此后根据临床指征进行。
- 腹部影像：
  - ▶3-6个月内进行基线腹部CT或MRI检查，然后每3-6个月一次CT或MRI（首选）或US（III期US为2B类），至少持续3年，然后每年一次，直至5年。
  - ▶超过5年的影像：根据临床指征确定。
- 胸部影像：
  - ▶3-6个月内进行基线胸部CT检查，每3-6个月持续影像检查（首选CT），至少3年，以后每年一次直至5年。
  - ▶超过5年的影像：根据个体患者特征和肿瘤风险因素，当有临床指征时。
- 其他影像（即骨扫描、脑成像）：
  - ▶当有症状时

<sup>a</sup> Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA Guideline. J Urol 2013;190:407-416.

<sup>b</sup> 没有单一随访计划适用于所有患者。随访频率和持续时间应根据患者要求进行个体化调整，可延长至5年以上（[见KID-B，第5页，共5页](#)）。需要进一步研究来确定最佳随访持续时间。



## 随访（2B类）

### 辅助治疗后的随访

- 接受辅助治疗的患者应接受与III期疾病相同的临床随访。

### 复发性或IV期和手术不可切除疾病的随访<sup>c,d</sup>

- 对于接受全身治疗的患者，每6-16周进行一次病史和体检，或根据临床指征，更频繁地进行病史和体检，并根据患者正在接受的全身治疗类型进行调整。
- 根据正在使用的治疗药物的要求，进行实验室评价。
- 胸部、腹部和盆腔影像：
  - ▶在治疗前或观察前进行CT或MRI成像以评估基线。
  - ▶根据医生判断、患者临床状态和治疗方案，每6-16周进行一次影像随访。根据疾病变化快慢和活动性疾病的部位调整较短或较长的影像检查间隔。
- 基线时和有临床指征时，考虑头部MRI（首选）或CT。由医生决定每年进行一次监测扫描。
- 有临床指征时进行脊柱MRI。
- 有临床指征时进行骨扫描。

<sup>c</sup> Imaging with contrast when clinically indicated.

<sup>d</sup> 没有单一随访计划适用于所有患者。随访应根据治疗方案、副作用、合并症和症状进行个体化。



## 随访（2B类）

### 长期随访（>5年）

- 应根据竞争性死亡来源、RCC个人风险因素、患者体能状态和患者偏好的评估来考虑随访。
- 如合适，可由初级保健医生进行随访。
- 应每年进行一次病史和体检。
- 手术患者应每年进行实验室检查，评价肾功能，测定肾小球滤过率。
- 影像：
  - ▶考虑到异时性肿瘤和（或）迟发性肿瘤复发风险较低，但有显著危险，腹部影像可在建议的随访后继续进行，并增加随访间隔。
  - ▶考虑对分期较晚的患者进行胸部影像学检查，并对晚期复发风险显著的患者增加检查频率。

## 参考文献

### 主动监测

McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K, et al. Active surveillance for localized renal masses: Tumor growth, delayed intervention rates, and >5-yr clinical outcomes. *Eur Urol* 2018;74:157-164.

Gupta M, Alam R, Patel HD, Semerjian A, et al. Use of delayed intervention for small renal masses initially managed with active surveillance. *Urol Oncol* 2019;37:18-25. Kassiri B, Cheaib JG, Pierorazio PM. Patients with small renal masses undergoing active surveillance: Is yearly chest imaging necessary? *J Urol* 2019;201:1061-1063. Chandrasekar T, Ahmad AE, Fadaak K, et al. Natural history of complex renal cysts: Clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199:633-640. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39-44.

### Ablation

Lay AH, Faddegon S, Olweny EO, et al. Oncologic efficacy of radio frequency ablation for small renal masses: Clear cell vs papillary subtype. *J Urol* 2015;194:653-657.

Beksac AT, Rivera-Sanfeliz G, Dufour CA, et al. Impact of tumor histology and grade on treatment success of percutaneous renal cryoablation. *World J Urol* 2017;35:633-640.

Haddad MM, Schmit GD, Kurup AN, et al. Percutaneous cryoablation of solitary, sporadic renal cell carcinoma: Outcome analysis based on clear-cell versus papillary subtypes. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:1122-1126.

Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2016;196:989-99.

### Locally Advanced Disease

Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, et al. Renal cell carcinoma with isolated lymph node involvement: Long-term natural history and predictors of oncologic outcomes following surgical resection. *Eur Urol* 2017;72:300-306.

### 长期随访

McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K, et al. Active surveillance for localized renal masses: Tumor growth, delayed intervention rates, and >5-yr clinical outcomes. *Eur Urol* 2018;74:157-164.

Narayan V, Puligandla M, Haas NB, et al. Patterns of relapse and implications for post-nephrectomy surveillance for patients with high-risk non-clear cell renal cell carcinoma: Subgroup analysis of the phase 3 ECOG-ACRIN E2805 trial. *J Urol* 2019;201:62-68.

Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. *Eur Urol Focus* 2019;5:857-866.



### 复发或IV期疾病的全身治疗原则

用于透明细胞组织学的一线治疗			
风险	首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
(有利)低风险 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼 + 帕博利珠单抗（1类）</li> <li>卡博替尼 + 纳武单抗<sup>b</sup>（1类）</li> <li>乐伐替尼 + 帕博利珠单抗（1类）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼 + 阿利库单抗<sup>b</sup></li> <li>卡博替尼（2B类）</li> <li>伊匹木单抗 + 纳武单抗<sup>b</sup></li> <li>帕唑帕尼</li> <li>舒尼替尼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>主动监测<sup>c</sup></li> <li>阿昔替尼（2B类）</li> <li>高剂量IL-2d（2B类）</li> </ul>
高/中风险 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼 + 帕博利珠单抗（1类）</li> <li>卡博替尼 + 纳武单抗<sup>b</sup>（1类）</li> <li>伊匹木单抗 + 纳武单抗<sup>b</sup>（1类）</li> <li>乐伐替尼 + 帕博利珠单抗（1类）</li> <li>卡博替尼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼 + 阿利库单抗<sup>b</sup></li> <li>帕唑帕尼</li> <li>舒尼替尼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼（2B类）</li> <li>高剂量IL-2<sup>d</sup>（3类）</li> <li>替西罗莫司使用<sup>e</sup>（3类）</li> </ul>

透明细胞组织学的后续治疗		
首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> <li>卡博替尼（1类）</li> <li>乐伐替尼 + 依维莫司（1类）</li> <li>纳武单抗<sup>b</sup>（1类）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>阿昔替尼（1类）</li> <li>阿昔替尼 + 帕博利珠单抗</li> <li>卡博替尼 + 纳武单抗<sup>b</sup></li> <li>伊匹木单抗 + 纳武单抗<sup>b</sup></li> <li>乐伐替尼 + 帕博利珠单抗<sup>b</sup></li> <li>帕唑帕尼</li> <li>舒尼替尼</li> <li>替沃扎尼<sup>g</sup></li> <li>阿昔替尼 + 纳武单抗<sup>b</sup>（3类）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>依维莫司</li> <li>贝伐珠单抗<sup>f</sup>（2B类）</li> <li>选定患者的高剂量IL-2<sup>d</sup>（2B类）</li> <li>索拉非尼（3类）</li> <li>替西罗莫司<sup>e</sup>（2B类）</li> </ul>

<sup>a</sup> 见直接治疗风险模型 (IMDC criteria or MSKCC Prognostic Model) (KID-D).

<sup>b</sup> 见NCCN指南免疫治疗相关毒性管理

<sup>c</sup> Rini BI, et al. Lancet Oncol 2016;17:1317-1324. Harrison M, et al. Cancer 2021;127(13):2204-2212. Bex A. Cancer 2021;127:2184-2186.

<sup>d</sup> 体力状态优良、脏器功能正常的患者。

<sup>e</sup> 全球ARCC试验中用于指导替西罗莫司治疗的低风险模型包括以下6个短生存期预测因素中的至少3个：从诊断至开始全身治疗的 < 1年、Karnofsky体能状态评分60-70、血红蛋白 < LLN、校正钙 > 10 mg/dL, LDH > 1.5倍ULN, 多器官转移。Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.

<sup>f</sup> FDA批准的生物类似药是贝伐珠单抗合适的替代品。

<sup>g</sup> 对于既往接受过 ≥ 2种的全身治疗方案。



复发或IV期疾病的全身治疗原则

非透明细胞组织学的全身治疗		
首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
<ul style="list-style-type: none"><li>• 临床试验</li><li>• 卡博替尼</li><li>• 舒尼替尼</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 乐伐替尼 + 依维莫司</li><li>• 纳武单抗<sup>b</sup></li><li>• 帕博利珠单抗<sup>b</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 阿昔替尼</li><li>• 贝伐珠单抗<sup>f</sup></li><li>• 贝伐珠单抗<sup>f</sup> + 厄洛替尼用于选定的晚期乳头状RCC患者，包括遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)相关RCC</li><li>• 贝伐珠单抗<sup>f</sup> + 依维莫司</li><li>• 厄洛替尼</li><li>• 依维莫司</li><li>• 帕唑帕尼</li><li>• 替西罗莫司<sup>e</sup>（预后不良风险组为1类；其他风险组为2A类）</li></ul>

<sup>b</sup> 见[NCCN指南免疫治疗相关毒性管理](#).

<sup>e</sup> 全球ARCC试验中用于指导替西罗莫司治疗的低风险模型包括以下6个短生存期预测因素中的至少3个：从诊断至开始全身治疗的 < 1年、Karnofsky体能状态评分60-70、血红蛋白 < LLN、校正钙> 10 mg/dL，LDH > 1.5倍ULN，多器官转移。Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.

<sup>f</sup> FDA批准的生物类似药是贝伐珠单抗合适的替代品.

<sup>h</sup> 对于集合管或髓质亚型，在细胞毒化疗（卡铂 + 吉西他滨、卡铂 + 紫杉醇或顺铂 + 吉西他滨）和目前用于尿路上皮癌的其他铂类化疗中观察到部分缓解。吉西他滨 + 多柔比星也可在肾髓样癌中产生缓解（Roubaud G,et al.Oncology 2011;80:214-218;Shah AY,et al.BJU Int 2017;120:782-792）。口服靶向治疗通常不会在肾髓样癌患者中产生缓解。在临床试验之外，以铂类为基础的化疗方案应该是肾髓样癌的首选疗法。



# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 肾癌

### 直接治疗的风险模型

#### 纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC)预后模型

##### 预后因素

- 从诊断至治疗的间隔时间不到1年
- Karnofsky体能状态低于80
- 血清乳酸脱氢酶(LDH)大于1.5倍正常值上限(ULN)
- 校正血清钙大于ULN
- 血清血红蛋白低于正常值下限(LLN)

##### 预后风险组

- 低风险组：无预后因素
- 中风险组：一个或两个预后因素
- 高风险组：3个或以上预后因素

#### 国际转移性肾细胞癌数据库联盟(IMDC)标准<sup>b</sup>

##### 预后因素

- 从诊断至全身治疗不满1年
- 体能状态 < 80(Karnofsky)
- 血红蛋白 < 正常值下限（正常范围：120 g/L或12 g/dL）
- 钙 > 正常值上限（正常范围：8.5-10.2 mg/dL）
- 中性粒细胞 > 正常值上限（正常范围：2.0–7.0 × 10/L）
- 血小板 > 正常值上限（正常范围：150,000–400,000）

##### 预后风险组

- 低风险组：无预后因素
- 中风险组：一个或两个预后因素
- 高风险组：3-6个预后因素

<sup>a</sup> 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;20:289-296.

<sup>b</sup> 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;27:5794-5799.





# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 遗传性肾细胞癌

### 遗传性RCC综合征的进一步基因风险评价标准<sup>a</sup>

• 近亲中携带有已知致病/可能致病变异基因的个体<sup>b</sup>

→ [参见GENE-1](#)

• 符合以下任何标准的RCC患者：

- ▶ 诊断时年龄≤46岁
- ▶ 双侧或多灶性肿瘤
- ▶ 有≥1个的一级或二级近亲属患有RCC<sup>b</sup>

→ 考虑转诊至癌症遗传学专业人员  
和  
特定综合征-参见遗传性RCC综合征概述  
([HRCC-2](#))

▶ [参见GENE-1](#)

• 肿瘤具有以下组织学特征的个体：

- ▶ 多灶性乳头状组织学
- ▶ 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)相关RCC，RCC伴延胡索酸水合酶(FH)缺乏或与HLRCC相关的其他组织学特征
- ▶ Birt-Hogg-Dubé综合征(BHDS)相关组织学（多发性嫌色细胞癌、嗜酸细胞瘤或混合嗜酸细胞癌）
- ▶ 同一患者，肾脏血管平滑肌脂肪瘤合并有另一项结节性硬化症标准（[见表1](#)）
- ▶ 琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷型RCC组织学<sup>c</sup>

→

a 表格改编自ACMG实践指南。Hampel H、Bennett RL、Buchanan A等人美国医学遗传学和基因组学学会和国家遗传咨询师学会的实践指南：癌症倾向评估的转诊指征。Genet Med 2015;17:70-87. Schuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: Implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. J Clin Oncol 2014;32:431-437.

b 近亲包括患者的一级亲属（即父母、兄弟姐妹、子女）和二级亲属（即半兄弟姐妹、阿姨、叔叔、侄女、侄子、祖父母、孙子女）。。

c 显示SDHB染色缺失的肿瘤被称为SDH缺陷。这些肿瘤的形态学可能包括：实性或局灶性囊性生长，均匀细胞学具有嗜酸性絮状细胞质、胞浆内空泡和包涵体以及圆形至椭圆形低度恶性细胞核。 (Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. J Urol 2012;188:2063-71; Gill AJ, Hes O, Papathomas T, et al. Succinate dehydrogenase [SDH]-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. Am J Surg Pathol 2014;38:1588-1602; Gill AJ. Succinate dehydrogenase [SDH] and mitochondrial driven neoplasia. Pathology 2012;44:285-292.)



# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 遗传性肾细胞癌

### 遗传性RCC综合征概述

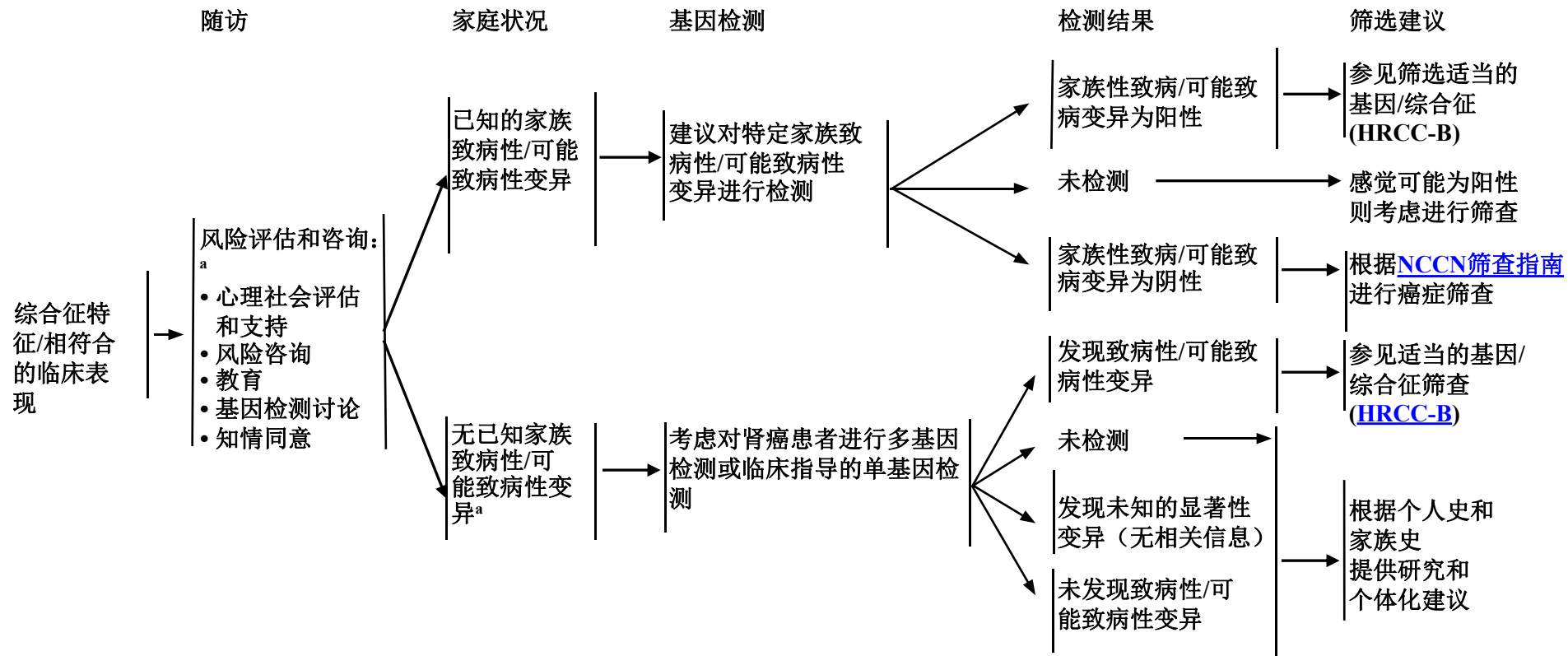
综合征/基因	常见组织学	遗传模式 主要临床表现	参与筛选的其他 专家
von Hippel-Lindau(VHL)/ <i>VHL</i> 基因	透明细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>见表2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>神经外科</li> <li>眼科</li> <li>听力学</li> <li>内分泌学</li> <li>内分泌手术</li> </ul>
遗传性乳头状肾癌 (HPRC)/ <i>MET</i> 基因	1型乳头状	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>多灶性双侧肾细胞肿瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肾脏学</li> </ul>
Birt-Hogg-dubé综合征 (BHDs)/ <i>FLCN</i> 基因 <sup>d,e</sup>	嫌色细胞、混合嗜酸细胞肿瘤、乳头状RCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>皮肤纤维毛囊瘤或毛发瘤，肺囊肿和自发性气胸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺科</li> <li>皮肤病学</li> </ul>
结节性硬化症 (TSC)/ <i>TSC1</i> 、 <i>TSC2</i> 基因	血管平滑肌脂肪瘤，透明细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>见表1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>神经病学</li> <li>皮肤病学</li> </ul>
遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)/ <i>FH</i> 基因	HLRCC或FH相关RCC/2型乳头状	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>皮肤和子宫平滑肌瘤，单侧、孤立性和侵袭性肾细胞肿瘤。PET阳性肾上腺腺瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>妇科</li> <li>皮肤病学</li> </ul>
<i>BAP1</i> 肿瘤易感综合征 (TPDS)/ <i>BAP1</i> 基因 <sup>f,g</sup>	透明细胞，嫌色细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>黑色素瘤（葡萄膜和皮肤）、肾癌、间皮瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤病学</li> <li>眼科</li> <li>胸部肿瘤学</li> </ul>
遗传性副神经节瘤/嗜铬细胞瘤(PGL/PCC)综合征/ <i>SDHA/B/C/D</i> 基因	透明细胞（通常不是SDHB）、嫌色细胞、乳头状细胞2型，肾嗜酸细胞腺瘤，嗜酸细胞肿瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>常染色体显性遗传</li> <li>头颈部副神经节瘤和肾上腺或肾上腺外嗜铬细胞瘤，GIST肿瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>内分泌</li> <li>内分泌手术</li> </ul>

<sup>d</sup> Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Hum Genet 2005;76:1023-1033.

<sup>e</sup> Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 2006 Feb 27 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2020.

<sup>f</sup> Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. Nat Genet 2012;44:751-759.

<sup>g</sup> Hakimi AA, Ostrovskaya I, Reva B. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report byMSKCC and the KIRC TCGA Research Network. Clin Cancer Res 2013;19:3259-3267.



<sup>a</sup> 在符合诊断标准但未发现生殖系突变的个体中，考虑检查嵌合体。



# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 遗传性肾细胞癌遗传学

表1：结节性硬化症(TSC)的特征

主要特征	次要特征
<ul style="list-style-type: none"><li>• 肾血管平滑肌脂肪瘤(AML)<sup>1,2</sup></li><li>• 心脏横纹肌瘤</li><li>• 皮质发育不良，包括结节和脑白质迁移线</li><li>• 血管纤维瘤(≥3)或纤维性脑斑块</li><li>• 黑色素减退斑（直径3至 &gt; 5 mm）</li><li>• 淋巴管平滑肌瘤病(LAM)<sup>1</sup></li><li>• 多发性视网膜结节性错构瘤</li><li>• 鲨鱼皮样斑室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)</li><li>• 室管膜下结节(SEN)</li><li>• 指（趾）纤维瘤(≥2)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 多发性肾囊肿</li><li>• “Confetti”皮肤病变（身体区域如手臂和腿部散布大量1-3 mm色素减退斑）</li><li>• 牙釉质坑(&gt; 3)</li><li>• 口内纤维瘤(≥2)</li><li>• 非肾错构瘤</li><li>• 视网膜色素斑</li></ul>

表2：Von Hippel-Lindau(VHL)病的特征

主要特征	次要特征
<ul style="list-style-type: none"><li>• 视网膜、脊柱或脑的血管母细胞瘤</li><li>• 诊断年龄 &lt; 40岁的透明细胞RCC(ccRCC)或在任何年龄诊断的多发性/双侧ccRCC肿瘤</li><li>• 嗜铬细胞瘤</li><li>• 腹部、胸部或颈部副神经节瘤</li><li>• 视网膜血管瘤</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 内淋巴囊肿瘤</li><li>• 附睾或阔韧带乳头状囊腺瘤</li><li>• 胰腺浆液性囊腺瘤(&gt; 1)</li><li>• 胰腺神经内分泌肿瘤或多发性胰腺囊肿(&gt; 1)</li></ul>

<sup>1</sup>AML合并LAM不符合明确诊断标准。

<sup>2</sup>多发性AML是一个主要特征。



### 对已确诊但尚未进行影像学或病理学诊断的遗传性RCC患者的肾脏特异性筛查建议

#### 概述

- 随访应根据治疗方案、副作用、合并症和症状进行个体化。
- 在可能的情况下，应与参与患者护理的其他专家协调筛查。
- 计划受孕的育龄妇女应考虑在妊娠前进行肾脏影像学检查。
- 如果有很早就被诊断的家庭成员，筛查应在家庭成员最早诊断年龄前10年开始。
- 腹部CT可用于手术计划，但由于遗传性综合征患者终生辐射暴露，如果可能，应限制用于监测。
- 一旦检测到病灶后，根据生长速率和病灶大小，影像检查频率将增加。
- 每种综合征的手术建议见[HRCC-C](#)；全身治疗见[HRCC-D](#)。

#### BAP1-TPDS

- 从30岁开始，每2年进行一次腹部MRI（首选）或有和无静脉造影剂的CT<sup>1</sup>

#### BHDS

- 从20岁2开始，每3年进行一次腹部MRI（首选）或有和无静脉造影剂的CT<sup>2</sup>

#### HLRCC

- 从8-10岁开始，每年进行一次腹部MRI（首选）或有和无静脉造影剂的CT<sup>3</sup>

#### HPRC

- 从30岁开始，每1-2年进行一次腹部MRI（首选）或有和无静脉造影剂的CT<sup>4,5</sup>

#### PGL/PCC

- 从12岁开始，每4-6年进行一次腹部MRI（首选）或有和无静脉造影剂的CT<sup>5,6,8</sup>

#### TSC

- 从12岁开始，每3-5年进行一次腹部MRI（首选）或CT（有和无静脉造影剂）<sup>7</sup>

#### VHL

- 从15岁至5岁，每2年进行一次腹部MRI（首选）或CT（有和无静脉造影剂），以评估肾脏、胰腺和肾上腺<sup>5</sup>

[参考HRCC-B第2/2页](#)



### 对已确诊但尚未进行放射影像学或病理学诊断的RCC患者的肾脏特异性筛选建议

#### 参考文献

- <sup>1</sup> Star P, Goodwin A, Kapoor R, et al. Germline BAP1-positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *Eur J Cancer* 2018;92:48-53.
- <sup>2</sup> Menko F, van Steensel M, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206.
- <sup>3</sup> Menko F, Maher E, Schmidt L, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): Renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014;13:637-644.
- <sup>4</sup> Ornstein DK, Lubensky IA, Venzon D, et al. Prevalence of microscopic tumors in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cancer. *J Urol* 2000;163:431-433.
- <sup>5</sup> Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 2017;23:e68-e75.
- <sup>6</sup> Tufton N, Sahdev A, Akker SA. Radiological surveillance screening in asymptomatic succinate dehydrogenase mutation carriers. *J Endocr Soc* 2017;1:897-907.
- <sup>7</sup> Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendationsof the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255-265.
- <sup>8</sup> Eijkelenkamp K, Osinga TE, de Jong MM, et al. Calculating the optimal surveillance for head and neck paraganglioma in SDHB-mutation carriers. *Fam Cancer* 2017;16:123-130.



### 针对确诊遗传性RCC患者的肾脏特定手术建议

- 术前警告：疑似或已知诊断为PGL/PCC或VHL的患者发生嗜铬细胞瘤的风险增加，应在任何外科手术前进行血液和/或尿液筛查。

#### BAP1-TPDS

- 该综合征的手术治疗无特定指南（见[KID-A](#)）。

- BHD综合征只要有可能，保留肾单位手术是肾肿瘤的首选治疗方法，考虑到个体在其一生中可能患有多种肿瘤。<sup>1</sup>
- 对于接受手术有重大内科或外科手术风险的患者，可考虑消融治疗选择。

#### HLRCC

- 由于这些肿瘤可以是侵袭性的，不建议监测肾肿瘤，应考虑根治性肾切除术。<sup>2</sup>

#### HPRC

- 保留肾单位手术是肾肿瘤的首选治疗方法，只要有可能，考虑到个体在其一生中可能患有多种肿瘤。
- 对于接受手术有重大内科或外科手术风险的患者，可考虑消融治疗选择。

#### PGL/PCC

- 无侵袭性组织学和早期的恶性肿瘤应行手术切除；可考虑肾部分切除。
- 对于较大的肿瘤和具有侵袭性组织学（例如，高级别、肉瘤样）的肿瘤，应考虑根治性肾切除术。<sup>3</sup>

#### TSC

- AML是一种与TSC相关的良性病变，单独处理。<sup>4、5、6</sup>
- 保留肾单位手术是恶性肾肿瘤的首选治疗方法，只要有可能，考虑到个体在其一生中可能患有多种肿瘤。<sup>7</sup>
- 对于接受手术有重大内科或外科手术风险的患者，可考虑消融治疗选择。

#### VHL

- VHL患者局部肾肿块的治疗通常在“3 cm规则”下引导。<sup>7</sup>
- 其目的是在对患者最大获益的时间点进行干预，以限制发生转移性疾病的机会，但也要考虑到许多这些患者在其一生中会复发和多次切除，随后发生慢性和进行性肾衰竭。<sup>7、8</sup>
- 如果可能，患者应接受肾部分切除术，并考虑转诊至具有复杂肾部分切除术和VHL患者管理外科专业知识的中心。<sup>8</sup>
- 对于接受手术有重大内科或外科手术风险的患者，可考虑消融治疗选择。

[参考HRCC-C第2页，共2页](#)



# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 遗传性肾细胞癌

### 针对确诊遗传性RCC患者的肾脏特定手术建议 参考文献

- <sup>1</sup> Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. J Urol 2005;173:1482-1486.
- <sup>2</sup> Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. Fam Cancer 2014;13:637-44.
- <sup>3</sup> Gill AJ, Hes O, Papathomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. Am J Surg Pathol 2014;38:1588-1602.
- <sup>4</sup> Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49:255-265.
- <sup>5</sup> Muller A, Rouviere O. Renal artery embolization—indications, technical approaches and outcomes Nat Rev Nephrol 2015;11:288-301.
- <sup>6</sup> Nelson C, Sanda M. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002;168:1315-1325.
- <sup>7</sup> Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers. Urol Clin North Am 2012;39:133-148.
- <sup>8</sup> Singer EA, Vourganti S, Lin KY, et al. Outcomes of patients with surgically treated bilateral renal masses and a minimum of 10 years of followup. J Urol 2012;188:2084-2088.



### 确诊的遗传性RCC患者的肾脏特异性全身治疗

#### HLRCC

- 目前尚无特定的FDA批准的HLRCC治疗。厄洛替尼加贝伐珠单抗<sup>1</sup>治疗在以下患者中显示获益HLRCC的转移性RCC（[见KID-C](#)）。<sup>2</sup>

#### TSC

- 依维莫司是FDA批准的用于治疗直径 > 3 cm的无症状、生长性血管平滑肌脂肪瘤的药物。<sup>3</sup>

#### VHL疾病

- 目前，尚无FDA批准的治疗VHL疾病引起的非转移性RCC的疗法。然而，帕唑帕尼在一项31例患者的II期研究中，肾脏病变的客观缓解率 > 50%。<sup>4</sup>

<sup>1</sup> FDA批准的生物类似药是贝伐珠单抗合适的替代品。

<sup>2</sup> Srinivasan R, Su D, Stamatakis L, et al. Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib [abstract]. Eur J Cancer 2014;Abstract 50.

<sup>3</sup> Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381:817-824.

<sup>4</sup> Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:1351-1359.



表1.美国癌症联合委员会(AJCC)  
肾癌TNM分期系统（2017年第8版）

<b>T</b>	<b>原发性肿瘤</b>
<b>TX</b>	无法评估原发性肿瘤
<b>T0</b>	无原发性肿瘤证据
<b>T1</b>	肿瘤最大尺寸≤7 cm，局限于肾脏
<b>T1a</b>	肿瘤最大尺寸≤4 cm，局限于肾脏
<b>T1b</b>	肿瘤最大直径 > 4 cm但≤7 cm，局限于肾脏
<b>T2</b>	肿瘤最大直径 > 7 cm，局限于肾脏
<b>T2a</b>	肿瘤最大直径 > 7 cm但≤10 cm，局限于肾脏
<b>T2b</b>	肿瘤 > 10 cm，局限于肾脏
<b>T3</b>	肿瘤侵及大静脉或肾周组织，但未侵及同侧肾上腺，也未超出肾周筋膜
<b>T3a</b>	肿瘤侵及肾静脉或其节段性分支，或侵犯肾盂肾盏系统，或侵犯肾周和（或）肾窦脂肪，但不超过肾周筋膜
<b>T3b</b>	肿瘤侵及膈肌下方的腔静脉
<b>T3c</b>	肿瘤在膈肌上方侵及腔静脉或侵犯腔静脉壁
<b>T4</b>	肿瘤穿透肾周筋膜外（包括直接侵及同侧肾上腺）
<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	无法评估局部淋巴结
<b>N0</b>	无局部淋巴结转移
<b>N1</b>	局部淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移

表2. AJCC预后组

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
<b>II 期</b>	T2	N0	M0
<b>III期</b>	T1-T2	N1	M0
	T3	NX、N0-N1	M0
<b>IV期</b>	T4	任何N	M0
	任何T	任何N	M1

表3. 组织学分级(G)

<b>GX</b>	无法评估级别
<b>G1</b>	核仁无或不明显，嗜碱性，放大400倍
<b>G2</b>	400x放大倍数下核仁明显且嗜酸性，100x放大倍数下可见但不明显
<b>G3</b>	100x放大倍数下核仁明显且嗜酸性
<b>G4</b>	明显的核多形性和/或多核巨细胞和/或横纹肌样和/或肉瘤样分化

经美国外科医师学会（芝加哥，伊利诺伊州）许可使用。该信息的原始来源是Springer International Publishing出版的AJCC癌症分期手册第8版(2017)。

NCCN证据分类和共识	
1类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3类	基于任何证据等级，NCCN小组关于是否干预存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

NCCN偏好分类	
首选	基于卓越的疗效、安全性和证据；以及适当的，经济可承受的干预措施。
其他推荐的干预措施	其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。
在某些情况下有用	可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。

所有建议均被认为是适当的。



# NCCN Guidelines Version 2.2023

## 肾癌

### 讨论

本讨论符合NCCN肾癌指南。最后更新日期：2019年2月16日。

### 目录

概述.....	MS-2	复发或IV期疾病的管理.....	MS-7
文献检索标准和指南更新方法 .....	MS-2	复发性或IV期疾病患者的全身治疗选择 .....	MS-8
初步评价和分期 .....	MS-2	预后模型 .....	MS-8
局部疾病治疗 .....	MS-3	透明细胞RCC患者的一线治疗.....	MS-9
I 期(T1a)疾病管理.....	MS-4	透明细胞RCC患者的后续治疗.....	MS-13
I 期(T1b)疾病管理.....	MS-5	非透明细胞RCC患者的全身治疗.....	MS-17
II 期和III期疾病的管理 .....	MS-5	复发或IV期疾病和手术不可切除疾病的随访建议.....	MS-21
透明细胞、高危局部RCC的辅助治疗.. .....	MS-5	支持性治疗.....	MS-21
局部疾病治疗后的随访.....	MS-5	参考文献.....	MS-23





### 概述

在美国，2021年估计有76080名美国人被诊断为肾癌和肾盂癌，14770人将死于该疾病<sup>1</sup>。肾细胞癌(RCC)约占所有新发癌症的3.8%，诊断时的中位年龄为64岁<sup>2</sup>。大约85%的肾脏肿瘤是RCC，其中大约70%是透明细胞癌<sup>3-5</sup>。其他较少见的细胞类型包括乳头状、嫌色细胞、易位和Bellini管（集合管）肿瘤。髓样肾癌是一种罕见的侵袭性RCC变体，几乎只发生于镰状细胞性状阳性的患者<sup>6</sup>。

吸烟、肥胖和高血压是RCC发生的确定危险因素。RCC也存在几种遗传性类型，以von Hippel-Lindau(VHL)病最常见。VHL病是由VHL基因常染色体显性体质变异引起，易患透明细胞RCC和其他增生性血管病变<sup>7-10</sup>。SEER数据库分析表明，从2006年至2015年，RCC发病率平均每年上升0.6%，死亡率平均每年下降0.7%。局部RCC的5年生存率从88.4%（1992-1995年期间）增加至92.6%（2007-2013年期间），晚期RCC从7.3%（1992-1995年期间）增加至11.7%（2007-2013年期间）<sup>11</sup>。5年生存率最重要的预后决定因素是肿瘤分期、分级、肿瘤的局部范围、是否存在局部淋巴结转移和就诊时转移性疾病的证据<sup>12-21</sup>。RCC主要转移至肺、骨、肝、淋巴结、肾上腺和脑<sup>8,22,23</sup>。

NCCN肾癌指南为透明细胞和非透明细胞RCC患者的临床管理提供了多学科建议。这些NCCN指南旨在帮助临床决策，但不能包含所有可能的临床变化情况，不能替代良好的临床判断或个体化治疗。执业医师应注意，这些指南中未专门讨论不寻常的患者情况（< 5%的患者）。

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版NCCN肾癌指南之前，使用以下检索词对PubMed数据库进行

电子检索，以获得自上次指南更新以来发表的有关肾癌的关键文献：肾细胞癌或肾癌。选择PubMed数据库是因为它仍然是医学文献使用最广泛的资源，并对同行评审的生物医学文献进行索引<sup>24</sup>。

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文献类型：临床试验，II期；临床试验，III期；临床试验，IV期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

研究了PubMed检索结果的潜在相关性，来自关键PubMed文章的数据以及被认为与这些指南相关和/或由专家小组讨论的其他来源的文章已被纳入本版本的讨论部分（ell、打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高水平证据的任何建议都是基于小组对低水平证据和专家意见的审查。

NCCN指南制定和更新的完整详情见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

### 初步评价和分期

肾细胞癌患者通常表现为累及肾脏的可疑肿块，可通过影像学检查（通常是CT扫描）观察到。随着成像方法（例如，腹部CT联合或不联合盆腔CT、超声[US]）的使用越来越广泛，RCC偶然检测的频率增加<sup>25,26</sup>出现典型三联征（血尿、腰部肿块和腰部疼痛）的患者较少。

患者因转移性疾病引起的体征或症状较少见，包括骨痛、淋巴结肿大和因肺实质或纵隔转移导致的肺部症状。其他表现包括发热、体重减轻、贫血或精索静脉曲张。年轻的RCC患者（≤46岁）可能提示遗传性疾病，<sup>27</sup>这些患者应转诊至遗传性癌症诊所进行进一步评价。

应进行全面的体格检查，并获得患者的完整病史。实验室评价包括全血细胞计数(CBC)和综合代谢检查。代谢检查可能包括血清校正钙、血清肌酐、肝功能检查和尿液分析。



腹部CT（伴或不伴盆腔CT）和胸部x线检查是初步检查中的必要检查。<sup>28</sup>对于转移性病灶的评价，至少必须进行胸片检查，尽管胸部CT在胸部分期方面比胸片更准确。<sup>29-30</sup>如果怀疑肿瘤累计下腔静脉，可用腹部MRI进行评估，或可代替CT用于因过敏或中度肾功能不全而不能进行增强CT的肾脏肿块检查和分期检查。<sup>31,32</sup>所有影像学检查均应使用造影剂进行增强，如肾脏方案。

中心性的肾肿块可能提示存在尿路上皮癌；如果是，应考虑尿细胞学检查、子宫镜检查 and 经皮肿块活检（如果存在转移性疾病或患者不能耐受输尿管镜检查）。

大多数骨和脑转移在诊断时有症状。因此，除非患者血清碱性磷酸酶（ALP）升高或主诉骨痛，否则不常规进行骨扫描。<sup>33</sup>如果临床体征、表现和症状提示脑转移，可进行颅脑CT或MRI检查。

推荐的腹部成像研究提供了较高的诊断准确性。因此，术前并不总是需要穿刺活检，尤其是在影像学检查中有明确结果的患者。在选定的个体中，小病变可考虑穿刺活检，以确定RCC的诊断，并指导主动监测策略、冷冻手术、射频和消融策略。<sup>34</sup>如上所述，如果在扫描中观察到中心性病变或肾实质均匀浸润，也应考虑活检，以分别排除尿路上皮癌或淋巴瘤。

PET在RCC中的价值仍有待确定。目前，单独使用PET并不是标准用于诊断肾癌或跟踪肾切除术后复发证据的工具。<sup>35</sup>

使用当前的TNM分期<sup>36</sup>和组织学亚型分类<sup>37</sup>在做出治疗决策中很重要。

## 局部疾病的治疗

手术切除仍然是临床局限性RCC的有效疗法，可选择包括根治性肾切除术和保留肾单位手术——详见下文。每一种方式都有其自身的获益和风

险，应在长期保留肾功能和理想的无癌生存期之间取得平衡。

## 保留肾单位手术和根治性肾切除术

根治性肾切除术包括肾周筋膜切除、肾周脂肪、局部淋巴结和同侧肾上腺。如果肿瘤延伸至下腔静脉，根治性肾切除术是首选的治疗方法。可采用开放、腹腔镜或机器人手术进行根治性肾切除术。长期数据表明，腹腔镜和开放性根治性肾切除术的无癌生存率相当<sup>38-45</sup>

最初，肾部分切除术（保留肾单位手术）仅适用于根治性肾切除术使患者功能无肾，需要透析的临床环境。这些情况包括孤立肾的RCC、对侧肾功能不佳的一侧肾的RCC和双侧同时性RCC。

肾部分切除术具有与根治性肾切除术相当的完善的肿瘤学结局数据。根据基于人群的研究，根治性肾切除术可导致慢性肾病风险增加<sup>52,53</sup>，并与心血管发病和死亡风险增加相关<sup>54</sup>。与根治性肾切除术相比，肾部分切除术可达到保留肾功能、降低总死亡率和降低心血管事件频率的目的<sup>54-58</sup>。遗传性RCC患者，如VHL病，也应考虑行保留肾单位治疗。保留肾单位手术越来越多地用于T1a和T1b肾肿瘤（即，最大尺寸高达7 cm）并且对侧肾正常的患者，结局与根治性肾切除术相同<sup>49,59-61</sup>。当可以保留肾单位时，不应采用根治性肾切除术。最近的一项研究表明，在患早期肾癌的医疗保险受益人中，部分切除术而不是根治性肾切除术治疗与生存率改善相关<sup>62</sup>。

随访数据有限的研究显示，腹腔镜与开放性保留肾单位手术的肿瘤学结局似乎相似<sup>63,64</sup>。一项关于术后7年肿瘤学结局的研究发现，腹腔镜和开放性保留肾单位手术后的无转移生存率分别为97.5%和97.3%( $P = 0.47$ )<sup>65</sup>。

保留肾单位手术的目标应是最佳的局部肿瘤控制，同时将缺血时间降至理想情况下小于30 min。然而，在一些局部RCC患者中，由于局部晚期



肿瘤生长或肿瘤位于不利位置，保留肾单位的手术可能不适用。腹腔镜、机器人和开放性肾部分切除术在熟练的外科医生手中均可提供相当的结局。内科情况满意的 I ~ III 期肿瘤患者应行手术切除。

### 淋巴结清扫

淋巴结清扫术并不能提供一致的治疗获益。EORTC III 期试验比较了根治性肾切除术联合完全淋巴结清扫与单纯根治性肾切除术。结果显示，两个研究组的总生存期(OS)、疾病进展时间或无进展生存期(PFS)无显著差异。然而，原发肿瘤的病理学特征，如核分级、肉瘤样成分、肿瘤大小、分期和是否存在肿瘤坏死都是影响根治性肾切除术时局部淋巴结受累可能性的因素。<sup>68</sup>淋巴结状态的评估是基于影像学检查(CT/MRI)发现增大和手术时直接触诊的评估。CT/MRI可能无法检测到正常淋巴结的小转移灶<sup>69</sup>。

NCCN肾癌小组建议对术前影像学检查发现可触及或肿大淋巴结的患者进行区域淋巴结清扫。

### 肾上腺切除术

对于上极肿瘤较大或肾上腺CT表现异常的患者应考虑行同侧肾上腺切除术。<sup>70-72</sup>肾上腺切除术不适用于影像学显示肾上腺正常，或根据大小和位置显示肿瘤风险不高的情况。<sup>73</sup>

### 主动监测和消融技术

主动监测<sup>74,75</sup>定义为使用腹部成像技术对肿瘤进行初始监测，并在有指征时延迟干预。老年患者和肾脏小肿块(< 2 cm)及其他合并症者，RCC特异性死亡率常较低。<sup>76</sup>主动监测和消融技术，如冷冻或射频消融是选定患者的替代策略，尤其是老年患者和存在竞争健康风险的患者。

尚未对消融技术与手术切除（即通过开放或腹腔镜技术进行根治性或部分肾切除术）进行随机III期比较。

NCCN肾癌小组已经讨论了上述每种治疗方式在肿瘤分期背景下对局部疾病的效用：I 期（T1a和T1b）、II 期和III期。

### I 期(T1a)疾病的管理

NCCN专家组倾向于通过肾部分切除术进行手术切除，以治疗临床 I 期(T1a)肾肿块。充分的专业知识和仔细的患者选择很重要，肾部分切除术最适合于单侧肿瘤较小的患者或当保留肾功能是首要问题时，如患者有单肾或肾功能不全、双肾肿块或家族性RCC者。根据肿瘤大小、位置和外科医生的专业知识，可以考虑开放性和腹腔镜方法进行肾部分切除术。

一些局限性肾肿瘤可能不适合肾部分切除术，在这种情况下建议行根治性肾切除术。NCCN指南还将根治性肾切除术列为 I 期(T1a)RCC患者的替代方案，前提是泌尿外科医生确定部分肾切除术在技术上不可行。

在选定的 I 期(T1a)RCC患者中的其他选择包括主动监测和消融技术。主动监测是治疗局部肾肿块的一种选择，对于预期寿命缩短或更大的侵入性干预可能导致其广泛合并症风险过高的患者应是主要考虑因素。短期和中期肿瘤学结局表明，适当的策略是最初监测小的肾脏肿块，当发现进展，必要时进行治疗<sup>74</sup>。

尽管消融技术和传统手术的无远处复发生存率相当，但消融技术与局部复发风险增加相关<sup>77-80</sup>。对这些微创技术来说，明智的患者选择和咨询仍然是至关重要的。

NCCN指南建议仅在选定的 I 期(T1a)RCC患者中采用主动监测和消融技术。





## I 期(T1b)疾病的管理

局部RCC的肾部分切除术具有与T1b肿瘤根治性手术相似的肿瘤学结局。<sup>81,82</sup>NCCN肾癌专家组建议，可行的情况下进行肾部分切除术，或根治性肾切除术是临床T1b肿瘤的标准治疗。

## II 期和III期疾病的管理

II、III期患者的根治疗法仍然是根治性肾切除术<sup>44</sup>。对于延伸至下腔静脉的肿瘤，根治性肾切除术是首选的治疗方法。腔静脉或心房血栓的切除往往需要心血管外科医生的协助，因为治疗相关的死亡率可能达到10%，这取决于原发肿瘤的侵及范围和腔静脉瘤栓扩展的水平。肾部分切除术一般不适用于局部晚期肿瘤患者；但如果技术上可行且有临床指征，可在局部晚期肿瘤患者中进行。例如，小的、极性的、单侧肿瘤者可考虑肾部分切除术。

NCCN专家组将根治性肾切除术或肾部分切除术（如可行或有指征）列为II 期和III期肿瘤的选择。

## 透明细胞、高危局部RCC的辅助治疗

对于大多数局限性RCC患者，肾切除术后的辅助治疗在完全切除肿瘤的患者中没有确定的作用。一个例外是III期疾病、透明细胞组织学和高复发风险的患者。对于这些患者，患者可接受舒尼替尼辅助治疗（2B类）1年。有几项正在进行的临床试验正在研究辅助治疗中的其他靶向治疗，应向合格患者提供入组随机临床试验的机会。肾切除术后的辅助放射治疗未显示获益，即使在淋巴结受累或肿瘤切除不完全的患者中也是如此。

历史上，涉及辅助治疗的几项试验未能显示复发可能性降低。比较辅助治疗的随机试验，局部晚期、完全切除的RCC患者单用干扰素 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、

大剂量白细胞介素-2(IL-2)或细胞因子联合观察，辅助治疗未见复发时间延迟或生存期改善<sup>83</sup>。在高级别肿瘤T1b或以上患者中开展的一项多中心、III期研究(ASSURE；ECOG-ACRIN E2805)发现，在肾切除术后使用舒尼替尼或索拉非尼作为辅助治疗与安慰剂相比没有无病生存期(DFS)或OS获益<sup>84</sup>。此外，ASSURE试验的亚组分析发现，肿瘤的预后类别（即高风险、透明细胞亚群患者）和治疗的剂量强度均未改变原始研究中报告的DFS或OS无差异<sup>85</sup>。同样，对高风险局部晚期RCC患者的III期PROTECT研究的主要分析报告，与安慰剂相比，接受帕唑帕尼辅助治疗的患者的DFS无显著获益<sup>86</sup>。

相反，III期S-TRAC试验首次显示了RCC肾切除术后辅助治疗对DFS的益处。S-TRAC是一项多中心、随机研究，包括615例接受舒尼替尼（50 mg 每日一次；给药4周，停药2周）或安慰剂辅助治疗的局部高危透明细胞癌患者。舒尼替尼治疗患者的中位DFS持续时间长于安慰剂治疗患者（6.8年vs. 5.6年； $P = 0.03$ ）。舒尼替尼组和安慰剂组中 $\geq 3$ 级不良事件的发生率分别为63.4%和21.7%<sup>87</sup>。随后对S-TRAC试验患者进行的亚组分析发现，各亚组均观察到舒尼替尼辅助治疗的获益<sup>88</sup>。在这些发表的研究中，舒尼替尼组或安慰剂组均未达到中位OS<sup>87,88</sup>。

基于S-TRAC试验中证实的DFS获益，NCCN专家组建议将舒尼替尼作为复发高危患者的辅助治疗选择。由于一些专家小组成员担心毒性、缺乏证实的OS获益，以及ASSURE和S-TRAC试验之间的结果相互矛盾，没有一致的共识认为这种干预是适当的，导致2B类建议。

## 局部疾病治疗后的随访

手术切除后，20%~30%的局限性肿瘤患者出现复发。肺转移是最常见的远处复发部位，50%~60%的患者发生。术后复发的中位时间为1~2年，大多数复发发生在3年内<sup>89</sup>。



NCCN小组为接受小的肾脏肿块监测的患者和接受原发性RCC手术或消融治疗的患者提供了随访框架。NCCN小组在脚注中重申，没有任何单一的随访计划适合每个人，应根据临床判断修改个体患者的随访。由于小组成员之间缺乏关于最合适后续计划的统一共识，这些建议被列为2B类。此外，还提供了肾切除术后前5年的随访指南，根据医生的判断，随访评价将延长至5年以上。回顾性分析的结果表明，在一个患者亚组中，原发性RCC术后复发时间在5年以上<sup>90</sup>。该分析表明，5年后继续随访/监测可能对一些患者有潜在价值。另一项回顾性分析表明，风险较低的患者更有可能在以后复发<sup>91</sup>。尚未确定需要更长时间随访的高风险患者亚组，需要进一步研究完善RCC患者的随访策略。

NCCN指南纳入了根据影像的风险分层，可能针对随访期间最需要强化监测和/或成像检查的患者。

### **T1a期主动监测期间的随访**

对于主动监测期间的随访，NCCN小组建议在诊断后2年内每6个月进行一次病史和体格检查、全面代谢组检查和其他检查，随后每年进行一次，直至5年。为了研究肿瘤的生长速率，NCCN专家组建议在主动监测开始后6个月内进行腹部成像（使用CT或MRI），持续2年；此后可每年进行后续成像（使用CT、MRI或US）。在一项回顾性分析中，发现所有三种模式（US、CT和MRI）均可准确预测病理性肿瘤大小。因此，根据最佳临床判断选择成像模式。对于RCC活检阳性的患者，建议每年使用胸部成像技术（胸部x线或胸部CT）评估肺转移。专家小组建议进行盆腔成像；如果存在神经系统症状，则进行头部或脊柱CT或MRI；或者在ALP升高、骨痛或影像学结果异常的情况下进行骨扫描。

### **T1a期消融治疗后的随访**

NCCN专家组纳入的消融治疗后的大多数随访检查与主动监测期间纳入的随访检查相似。对于消融治疗后的成像检查，NCCN小组建议在3个月和6个月时进行腹部CT或MRI（使用和不使用IV造影剂），以评估治疗反应，随后每年进行腹部CT或MRI扫描，持续5年。NCCN小组建议，对于活检证实为低风险RCC、非诊断性活检或既往未进行活检评估肝转移的患者，每年进行一次胸部x线或CT检查，以评估肺转移，持续5年。专家小组还建议，如果有增强或未增强得影像学证据表明消融肿瘤的尺寸逐渐增大、治疗区域内或周围出现新的结节、治疗病灶未随时间消退，或有卫星灶或出口部位病灶的证据，应当进行再次活检。

### **I–III期肾切除术后的随访**

对于部分或根治性肾切除术后pT1a和pT1b期的患者，NCCN专家组建议在肾切除术后2年内每6个月进行一次病史和体格检查、全面代谢检查以及其他检查，随后每年进行一次，直至5年。专家小组建议在肾脏手术后3-12个月内对接受部分肾切除术或根治性肾切除术的患者进行基线腹部扫描（CT、MRI或US）。如果术后得初始影像为阴性，则可根据医生的判断对接受根治性肾切除术的患者在12个月以后进行腹部影像检查。对于接受肾部分切除术的患者，可根据个体风险因素考虑每年进行一次腹部扫描（CT、MRI或US），持续3年。肾部分切除术后较小肿瘤的局部复发率为1.4%-2%，而较大肿瘤为10%<sup>63,93,94</sup>。

专家小组建议此后根据临床指征每年进行一次胸部成像（胸部x线或CT），持续3年，并建议根据临床指征进行盆腔成像、头部和脊柱CT或MRI或骨扫描。

对于根治性肾切除术后的II–III期患者，较大的肿瘤具有显著得、更高的局部和转移复发风险；因此，与pT1a或pT1b期患者相比，建议增加检查频率。NCCN小组建议在根治性肾切除术后3年内每3至6个月进行一次病



史和体格检查，然后每年进行一次，持续5年。随访评价可由医生根据临床指征酌情延长至5年以上。建议在根治性肾切除术后2年内每6个月进行一次全面代谢检查和其他检查，然后每年进行一次，持续5年，此后根据临床指征进行。

专家小组建议在术后3-6个月内进行基线胸部成像(CT)和腹部扫描(CT或MRI)，并在根治性肾切除术后至少3年内每6个月进行一次持续成像(胸部CT；CT、MRI或腹部US)，此后每年进行一次，直至5年。<sup>95</sup>虽然使用US成像进行随访是低风险患者的一种选择，但CT是高复发风险患者的首选方式。专家小组成员对US在III期疾病患者中的有用性存在分歧；因此，将其列为2B类选择，专门用于II期疾病患者。专家小组指出，可根据临床指征进行超过5年的成像，并可根据症状对特定部位成像。建议根据临床指征进行其他检查，如盆腔成像、头部或脊柱CT或MRI或骨扫描。

也有替代的监测计划，例如基于加州大学洛杉矶分校(UCLA)综合分期系统(UISS)的监测方案。<sup>96</sup> UISS是一个循证系统，根据1997年TNM分期、分级和ECOG体能状态将局部或局部晚期RCC手术治疗后的患者复发或转移的风险分为低危、中危或高危组。<sup>96</sup>

### 复发性或IV期疾病的管理

IV期患者也可能从手术中获益。例如，CT上疑似转移性疾病的淋巴结可能是增生，而非肿瘤转移；因此，存在轻微的局部淋巴结肿大并不妨碍手术。对于原发肿瘤潜在可手术切除的患者，通常建议在全身治疗前进行肾细胞减灭术。在细胞因子时代进行的回顾性分析表明，在全身治疗前最有可能从肾细胞减灭术中获益的患者是仅有肺转移、预后特征良好和体能状态良好的患者<sup>97</sup>。来自国际转移性RCC数据库联盟(IMDC)的回顾性数据表明，肾细胞减灭术在接受血管内皮生长因子(VEGF)靶向药物

治疗的患者中继续发挥作用<sup>98</sup>。在一些转移性疾病患者中，较新的全身治疗的疗效对标准具有挑战性。CARMENA III期试验对符合肾细胞减灭术条件的转移性RCC患者的最新结果发现，单用舒尼替尼并不劣于肾切除术后辅助舒尼替尼治疗<sup>99</sup>。舒尼替尼单药治疗组中位OS为18.4个月，肾切除术后辅助舒尼替尼组为13.9个月(风险比[HR]，0.89；95%CI，0.71-1.10)，未超过固定的非劣效性限值(1.20)。然而，本试验中的许多患者具有低风险特征，强调了患者选择的重要性，以从肾切除术或靶向治疗中获得最大获益。<sup>99,100</sup>目前，尚无前瞻性数据确定肾细胞减灭术在先手术后接受检查点抗体治疗的患者中的作用。进一步的研究将更好地定义肾细胞减灭术在RCC快速发展的治疗格局中的作用。

出现血尿或其他与原发肿瘤相关症状的转移性疾病患者，如果是手术候选者，应进行姑息性肾切除术。此外，一小部分具有潜在手术可切除的原发性肾细胞癌和寡转移部位的患者适合接受肾切除术和转移灶切除术，或者对不适合接受转移灶切除术的患者采用消融技术治疗转移灶。候选人包括以下患者：1)最初发现为原发性RCC和寡转移；或2)肾切除术后长期无病生存后发生寡转移。适合这种方法的寡转移部位包括肺、骨和脑。原发灶和转移灶可在同一手术中或不同时间切除。大多数接受寡转移靶向治疗的患者会出现复发，但在这些患者中有长期无复发生存期的报道。

在肿瘤不可切除的患者中，NCCN小组建议进行组织采样以确诊RCC，以确定组织学并指导后续治疗。对复发患者、多发转移行肾细胞减灭术患者、不能手术的患者，一般建议全身治疗。

接受肾切除术并在数年后发生寡转移性复发的患者除了以下一线治疗选择外，还可以选择转移瘤切除术、立体定向放射治疗(SBRT)<sup>101-103</sup>或消融技术。





### 复发性或IV期疾病患者的全身治疗选择

细胞因子时代引入IFN- $\alpha$ 和高剂量IL-2作为RCC的疗法，目前仅用于选定的患者。利用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和/或抗VEGF抗体的靶向治疗目前广泛用于一线和二线治疗。靶向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的药物也用于这种情况。FDA已批准许多靶向药物用于晚期RCC的一线和/或后续治疗：舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、替西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗联合干扰素、卡博替尼和仑伐替尼（加依维莫司）。免疫检查点

抑制剂是治疗选择中新的进展。检查点抗体改变免疫细胞和抗原呈递细胞（包括肿瘤细胞）之间的相互作用。这些药物可增强抗肿瘤免疫应答，并在许多肿瘤适应症中显示出前景。最近的研究表明，nivolumab检查点单药治疗作为晚期RCC患者的二线治疗以及nivolumab和ipilimumab联合治疗作为一线治疗的疗效。

患者的肿瘤组织学和风险分层在治疗选择中很重要。肾细胞癌的组织学诊断是在手术切除肾肿瘤或活检后确定的。根据WHO，三种最常见的组织学RCC类型是透明细胞RCC、乳头状RCC和嫌色细胞RCC。<sup>104</sup>预后系统用于转移环境中的风险分层<sup>105,106</sup>。

为了进一步指导晚期RCC的管理，NCCN肾癌专家组将所有全身性肾癌治疗方案归类为“首选”、“其他推荐”或“在某些情况下有用”。该分类通过考虑疗效、安全性、证据和在治疗选择中起作用的其他因素为治疗选择提供指导。这些因素包括既存合并症、疾病性质，以及在某些情况下考虑获得药物。对于一线治疗，NCCN肾癌专家组根据预后风险类别进一步分层治疗偏好。

### 预后模型

已经开发了预后评分系统，通过结合转移性RCC患者生存的独立预后因素来定义患者的风险组。

最广泛使用的预后因素模型来自纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC)。该模型来自入组临床试验并接受IFN治疗的转移性RCC患者(n = 463)的预后因素<sup>105</sup>。多变量分析的预后因素包括5个变量：从诊断到治疗的时间间隔小于1年；Karnofsky体能状态小于80%；血清乳酸脱氢酶(LDH)大于1.5倍正常值上限(ULN)；校正血清钙大于ULN；血清血红蛋白小于正常值下限(LLN)。无这些因素的患者被认为是低风险或预后良好，存在1个或2个因素的患者被认为是中等风险，存在3个或3个以上因素的患者被认为是高风险。克利夫兰诊所的一个独立小组对MSKCC标准进行了额外验证<sup>107</sup>。

已经开发了来自接受VEGF靶向治疗的转移性RCC患者人群的预后模型，称为IMDC或Heng模型<sup>106</sup>。该模型来源于645例接受舒尼替尼、索拉非尼或贝伐珠单抗加干扰素治疗的转移性RCC患者的回顾性研究。分析中还纳入了既往接受过免疫治疗（即，接受靶向治疗作为二线治疗）的患者。该分析确定了6个临床参数，将患者分为预后良好组、中间组和预后不良组。5个不良预后因素中的4个是之前被MSKCC确定为生存期短的独立预测因素：血红蛋白低于LLN、血清校正钙高于ULN、Karnofsky体能状态低于80%和从初次诊断到开始治疗的时间小于1年。在该模型中验证的其他独立不良预后因素为中性粒细胞绝对计数(ANC)大于ULN和血小板大于ULN<sup>106</sup>。

6个不良因素中一个也没有的患者属于有利风险类别(n = 133；22.7%)，

这些患者中位OS未达到，2年OS为75%(95%CI，65%-82%)。存在1个或2个不良因素的患者属于中危类别(n = 301；51.4%)，其中位OS为27个月，2年OS为53%(95%CI，46%-59%)。最后，具有3-6个不良因素的患者属于高风险类别(n = 152；25.9%)，其中位OS为8.8个月，2年OS为7%(95%CI，





2%-16%)<sup>106</sup>。该模型在独立数据集中得到验证<sup>108</sup>。

### 透明细胞RCC患者的一线治疗

#### 帕唑帕尼作为透明细胞RCC的一线治疗

帕唑帕尼是一种口服血管生成抑制剂，靶向VEGF受体（VEGFR-1、-2和-3）、血小板衍生生长因子受体（PDGFR- $\alpha$ 和- $\beta$ ）和干细胞因子受体（c-KIT）。在一项III期、开放标签、国际、多中心研究中评价了帕唑帕尼的安全性和有效性。435例既往未接受过治疗或既往接受过1次基于细胞因子的治疗的有可测量病灶的透明细胞晚期RCC患者按2:1随机接受帕唑帕尼或安慰剂治疗。在总体研究人群中，帕唑帕尼显著延长了PFS，平均为9.2个月，而安慰剂组患者为4.2个月。<sup>109</sup> 233例初治亚群患者，按2:1随机接受帕唑帕尼与安慰剂治疗，帕唑帕尼组的中位PFS为11.1个月，安慰剂组为2.8个月。<sup>109</sup> 帕唑帕尼的总缓解率(ORR)为30%，安慰剂为3%（所有结果均有统计学意义）。帕唑帕尼的常见不良反应（任何级别）包括腹泻、高血压、毛发颜色改变、恶心、厌食、呕吐、疲乏、无力、腹痛和头痛。显著的3级毒性为肝毒性，表现为丙氨酸(30%)和天冬氨酸(21%)转氨酶水平升高。

因此，在药物治疗前和治疗期间监测肝功能非常关键。OS的最终分析和帕唑帕尼的更新安全性结果未显示对OS的统计学显著影响<sup>110</sup>。OS和PFS之间缺乏相关性归因于安慰剂治疗患者通过平行开放标签扩展广泛交叉至帕唑帕尼，以及两组患者在疾病进展后接受的其他后续抗癌治疗<sup>110</sup>。在更新的分析中<sup>110</sup>，不良事件的发生频率或严重程度或3/4级不良事件发生率未发现与以前的报导有差异<sup>109</sup>。

舒尼替尼与帕唑帕尼的大型非劣效性研究(COMPARZ)结果显示，这两种药物具有相似的疗效特征和不同的安全性特征。在随机接受帕唑帕尼或

舒尼替尼治疗的1110例透明细胞转移性RCC患者中<sup>111</sup>，接受帕唑帕尼治疗的患者的中位PFS为8.4个月，而接受舒尼替尼治疗的患者为9.5个月(HR, 1.047)。帕唑帕尼和舒尼替尼的ORR分别为31%和25%。帕唑帕尼的疲乏程度低于舒尼替尼，手足综合征更少，味觉改变更少，血小板减少更少。然而，帕唑帕尼引起的转氨酶升高多于舒尼替尼<sup>111</sup>。最终OS分析的结果在两组（帕唑帕尼与舒尼替尼死亡的HR, 0.92；95%CI, 0.79-1.06）和所有风险亚组中相似<sup>112</sup>。

COMPARZ试验<sup>111,112</sup>的结果得到了另一项较小III期研究(PISCES)结果的支持<sup>113</sup>。主要终点为患者偏好，在第22周进行评估。当被问及选择某种药物而不是另一种药物的原因时，约70%的患者由于更好的生活质量(QOL)而选择帕唑帕尼，而舒尼替尼治疗患者为22%，其余8%的患者无偏好<sup>113</sup>。

NCCN肾癌小组已将帕唑帕尼列为低风险组的复发性或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC患者一线治疗的1类首选方案。

此外，专家组还将帕唑帕尼列为高/中风险组一线治疗患者的1类其他推荐选择。

#### 舒尼替尼作为透明细胞RCC的一线治疗

舒尼替尼是一种多激酶抑制剂，靶向作用于多种受体酪氨酸激酶，包括PDGFR- $\alpha$ 和- $\beta$ 、VEGFR-1、-2和-3、c-KIT、FMS样酪氨酸激酶(FLT-3)、集落刺激因子(CSF-1R)和神经生长因子受体(RET)<sup>114,115</sup>。

临床前数据表明，舒尼替尼具有抗肿瘤活性，这可能是由于其抑制血管生成和细胞增殖所致。<sup>116,117</sup>在有前景的I期和II期数据后，在一项大型多国III期试验中研究了舒尼替尼在既往未接受过治疗的转移性RCC患者中的疗效，其中750例转移性（所有风险）透明细胞RCC患者随机接受舒



尼替尼或IFN- $\alpha$ 治疗。<sup>114</sup>试验选择的患者既往未接受过全身治疗，体能状态良好，肿瘤可测量。舒尼替尼组的中位PFS为11个月，IFN- $\alpha$ 组为5个月。低风险组患者的结局更好，但对于所有风险组，舒尼替尼组患者的中位PFS均长于IFN- $\alpha$ 组。严重不良事件（3-4级毒性）是可以接受的，舒尼替尼组中性粒细胞减少、血小板减少、高淀粉酶血症、腹泻、手足综合征和高血压值得注意，IFN- $\alpha$ 组疲乏更常见。

更新结果显示，在一线治疗中，舒尼替尼相对于IFN- $\alpha$ 具有明显的OS优势趋势（26.4个月vs. 21.8个月， $P = .051$ ）。<sup>118</sup>基于治疗前IMDC预后风险分组，低风险组患者的OS未达到；但对于中风险组，舒尼替尼组的OS倾向优于IFN- $\alpha$ 组（20.7个月 vs. 15.4个月），低风险组也是如此（5.3个月 vs. 4个月）<sup>118</sup>。

扩大用药试验的结果显示，舒尼替尼具有可接受的安全性特征，在脑转移、非透明细胞组织学和体能状态较差的患者亚组中具有活性<sup>119</sup>。II期研究中使用改良的<sup>120</sup>或间歇性<sup>121</sup>舒尼替尼给药方案，在转移性RCC患者中显示出较高的疗效和较低的毒性。

一项使用IMDC、基于人群水平的回顾性研究对比了舒尼替尼与帕唑帕尼一线治疗的疗效。两种治疗方案的OS无差异（分别为22.3个月与22.6个月， $P = 0.65$ ）<sup>122</sup>。此外，两种治疗方案的PFS和缓解率未见差异<sup>122</sup>。

基于这些研究及其耐受性，NCCN肾癌专家组还将舒尼替尼列为一线治疗复发或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC且具有良好风险特征患者的1类首选药物。专家组已将舒尼替尼列为复发性或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC伴中/高风险特征患者一线治疗的1类其他推荐选择。

### Nivolumab和Ipilimumab联合治疗作为透明细胞RCC患者的一线治疗

纳武利尤单抗（Nivolumab）是一种选择性阻断程序性死亡受体-1（PD-1；

在活化的T细胞上表达）与其配体（在抗原呈递细胞上表达，包括免疫细胞和肿瘤细胞）相互作用的抗体。伊匹单抗（Ipilimumab）是一种选择性阻断负调控因子细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA-4；在活化T细胞早期表达）与其配体CD80/CD86（在抗原呈递细胞表达）相互作用的抗体。

一项开放标签、多中心、III期试验(CheckMate 214)在晚期RCC患者中比较了纳武利尤单抗（3 mg/kg体重）加伊匹单抗(1 mg/kg)每3周一次静脉给药4次，随后纳武利尤单抗单药治疗(3 mg/kg)每2周一次与舒尼替尼单药治疗50 mg（给药4周，停药2周方案）<sup>123</sup>。1096例患者随机(1:1)接受nivolumab + 伊匹单抗或舒尼替尼单药治疗；分别有425例和422例接受治疗的患者为中等风险或高风险。试验的共同主要终点包括中危和高危患者的ORR、PFS和OS。与舒尼替尼单药治疗相比，纳武利尤单抗联合伊匹单抗产生了更高的ORR（42% vs. 27%， $P < 0.001$ ），完全缓解率更高（9% vs. 1%， $P < 0.001$ ）。纳武利尤单抗联合伊匹单抗组的18个月OS率为75%(95%CI, 70-78)，舒尼替尼组为60%(95%CI, 55-65)。中位PFS（11.6个月vs. 8.4个月；HR, 0.82； $P = 0.03$ ）不具有统计学显著性，因为其不符合预先规定的0.009阈值<sup>123</sup>。93%接受纳武利尤单抗联合伊匹单抗治疗的患者和97%接受舒尼替尼治疗的患者观察到治疗相关不良事件；分别有46%和63%的患者发生3级或4级事件。分别有22%和12%的患者发生导致停药的治疗相关不良事件<sup>123</sup>。

纳武利尤单抗联合伊匹单抗一线治疗有利风险患者的数据好坏参半<sup>123,124</sup>。CheckMate 214中的意向治疗人群还纳入了接受纳武利尤单抗 + 伊匹单抗( $n = 125$ )或舒尼替尼( $n = 124$ )治疗的有利风险患者，分别共有550例和546例患者<sup>123</sup>。总体意向治疗人群的18个月OS支持纳武利尤单抗 + 伊匹单抗优于舒尼替尼(78%vs. 68%)，但仅有利风险患者的探索性分析支持舒尼替尼(88%vs. 93%)。本研究中有利风险患者中的纳武利尤单抗 + 伊匹单抗组的ORR（29%和52%； $P < .001$ ）和中位PFS（14.3个月和25.1个月；HR, 2.18；99.1%CI, 1.29-3.68； $P < .001$ ）也低于与舒尼替尼组。



然而，纳武利尤单抗 + 伊匹单抗联合治疗组和舒尼替尼组的CR率分别为11%和6%。一项单独的 I 期试验(CheckMate 016)支持纳武利尤单抗联合伊匹单抗用于任何风险的伴有透明细胞成分的确诊晚期或转移性RCC患者，包括既往接受过治疗的患者<sup>124</sup>。根据MSKCC风险分类，该研究纳入了风险较差（高）(n = 6)、中等(n = 47)或有利(n = 47)的患者。低风险组患者中44.7%接受纳武利尤单抗（3 mg/kg体重）和伊匹单抗(1 mg/kg)，44.7%接受纳武利尤单抗(1 mg/kg)和伊匹单抗(3 mg/kg)，每3周一次，共4次，随后为纳武利尤单抗单药治疗3 mg/kg，每2周一次，直至疾病进展或不可耐受的毒性。单独有利风险患者的数据未发表，但整个队列的2年OS分别为67.3%和69.6%。在中位随访时间22.3个月时，两组队列确认的ORR相同(40.4%)<sup>124</sup>。

基于这些数据，NCCN肾癌专家组已将纳武利尤单抗和伊匹单抗联合用药列为既往未经治疗的中低风险复发性或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC患者一线治疗的I类首选治疗方案。由于与 I 期试验相比，III期试验中有利风险患者的数据相互矛盾，NCCN肾癌专家组建议将纳武利尤单抗和伊匹单抗联合用药作为这些患者一线治疗的2A类其他推荐治疗选择。FDA对纳武利尤单抗 + 伊匹单抗的批准范围较窄，仅包括中危或高危RCC患者。

### 卡博替尼作为透明细胞RCC的一线治疗

卡博替尼是酪氨酸激酶（如VEGFR、MET和AXL）的小分子抑制剂。一项开放标签、II期试验(CABOSUN)将157例晚期RCC患者随机分配至卡博替尼（60 mg每日一次）或舒尼替尼（50 mg每日一次；给药4周，停药2周）一线治疗<sup>125</sup>。根据IMDC标准，CABOSUN试验中的患者为中等风险或高风险。与接受舒尼替尼治疗的患者相比，接受卡博替尼治疗的患者显示中位PFS显著延长（8.2 vs. 5.6个月）。卡博替尼的ORR也显著高于舒尼替尼(46% vs. 18%)。卡博替尼组的全因3级或4级不良事件为67%，

舒尼替尼组为68%，最常报告的事件为腹泻、疲乏、高血压、掌跖红肿疼痛和血液学异常<sup>125</sup>。

基于这些结果，NCCN小组将卡博替尼作为高风险和中风险组的2A类首选一线治疗选择。根据高/中风险数据外推，NCCN肾癌专家组已将卡博替尼列为低风险组的2B类其他推荐一线治疗选择。

### 对选定的无症状透明细胞RCC患者进行主动监测

一部分晚期RCC患者表现出惰性疾病进展，由于全身治疗的毒性和非治愈性，可从初始主动监测中获益。一项在初治、无症状、转移性RCC患者中开展的前瞻性II期试验通过规定时间间隔的放影像学评估对接受主动监测的患者进行随访，直至决定开始全身治疗。<sup>126</sup>在纳入分析的48例患者中，从登记至开始全身治疗的中位监测时间为14.9个月。这项研究表明，晚期RCC患者的一个亚组可以在开始全身治疗前安全地进行主动监测。因此，NCCN专家小组把主动监测作为选择的、无症状的高危透明细胞RCC患者的一种治疗选择。

### 阿昔替尼作为透明细胞RCC的一线治疗

阿昔替尼是VEGFR-1、-2和-3的选择性第二代抑制剂<sup>127</sup>。作为透明细胞RCC患者的二线治疗，与索拉非尼治疗相比，阿昔替尼治疗已明确显示出更好的ORR和更长的中位PFS。为了确定阿昔替尼在一线治疗中是否适用，在随机(2:1)接受阿昔替尼（5 mg每日两次）或索拉非尼（400 mg每日两次）治疗的新诊断患者中进行了一项随机、开放标签、III期试验。<sup>128</sup>在接受阿昔替尼治疗的患者中观察到的中位PFS为10.1个月(95%CI, 7.2-12.1)，接受索拉非尼治疗的患者为6.5个月(95%CI, 4.7-8.3)。<sup>128</sup>与索拉非尼治疗相比，阿昔替尼治疗中更常见（差异≥10%）的不良事件为腹泻、高血压、体重减轻、食欲下降、发声困难、甲状腺功能减退和上腹





痛；索拉非尼治疗中更常见的不良事件包括掌跖红肿疼痛、皮疹、脱发和红斑。<sup>128</sup>接受阿昔替尼与索拉非尼治疗的患者之间的PFS无统计学差异；然而，结果表明阿昔替尼在一线治疗中具有临床活性和可接受的毒性特征。

另一项随机、多中心、II期试验评价了阿昔替尼剂量滴定在新诊断的转移性RCC患者中的疗效和安全性。<sup>129</sup>在这项研究中，所有患者均接受阿昔替尼5 mg每日两次治疗4周。此后，他们被分配(1:1)接受安慰剂滴定或阿昔替尼每日两次剂量逐步滴定至7 mg，如果耐受，滴定至每日最大剂量10 mg。阿昔替尼滴定组达到客观缓解的患者多于安慰剂组(54% vs. 34%)。

基于这些结果，NCCN小组已将阿昔替尼作为一线治疗选择（2B类）纳入所有风险组患者的治疗。

### 贝伐珠单抗联合干扰素作为透明细胞RCC的一线治疗

贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体，可结合并中和循环中的VEGF-a。一项多中心III期试验(AVOREN)比较了贝伐珠单抗联合IFN-α与安慰剂联合IFN-α。本试验是一项随机、双盲试验。649例患者接受随机化（641例接受治疗），<sup>130</sup>在IFN-α基础上加用贝伐珠单抗可显著增加PFS（10.2 vs. 5.4个月）和客观肿瘤缓解率（30.6% vs. 12.4%）。与IFN-α单药治疗相比，联合治疗未观察到显著增加或新的不良反应。也观察到OS改善的趋势（贝伐珠单抗联合IFN-α为23.3个月，IFN-α为21.3个月），尽管该差异未达到统计学显著性。<sup>130</sup>

在美国，癌症和白血病B组(CALGB)进行了类似的试验，732例既往未接受治疗的患者按1:1随机接受IFN-α或贝伐珠单抗加IFN-α的联合治疗。与IFN-α单药治疗相比，贝伐珠单抗联合IFN-α治疗产生了更好的PFS

（8.5个月 vs. 5.2个月）和更高的ORR(25.5% vs. 13.1%)。然而，联合治疗组的毒性更大。<sup>131</sup>两组的中位生存期差异均无统计学意义（贝伐珠单抗联合IFN-α与单用IFN-α的中位生存期分别为18.3 vs. 17.4个月）。<sup>132</sup>

NCCN肾癌专家组建议将贝伐珠单抗联合IFN-α作为1类选择，在某些情况下可用于所有风险组的复发性或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC患者的一线治疗。

### 高剂量IL-2作为透明细胞RCC的一线治疗

据报道，基于IL-2的免疫治疗在一小部分患者中实现了持久的完全或部分缓解。高剂量IL-2与显著毒性相关，迄今为止，试图发现对该治疗有最佳反应的肿瘤因素或患者因素的尝试均未成功。因此，选择IL-2治疗患者的最佳标准在很大程度上是基于安全性，包括患者的体能状态、医学合并症、肿瘤组织学（透明细胞）、MSKCC或肾切除术和免疫治疗后生存期(SANI)风险评分<sup>105,136,137</sup>和患者对风险的态度。

根据NCCN肾癌专家组，对于高度选择的复发性或医学上不可切除的IV期透明细胞RCC患者，高剂量IL-2被列为2A类一线治疗选择。

### 替西罗莫司作为透明细胞RCC的一线治疗

替西罗莫司是mTOR蛋白的抑制剂。mTOR通过对多种蛋白质的下游作用调节微量营养素、细胞生长、凋亡和血管生成。在ARCC试验的第二次中期分析中证实了替西罗莫司的疗效和安全性，ARCC试验是一项III期、多中心、随机、开放标签研究，在既往未经治疗的具有6个不良预后因素中的3个或3个以上的晚期RCC患者中进行。<sup>138</sup>预后因素包括：从诊断至开始全身治疗不到1年、Karnofsky体能状态评分60-70、血红蛋白低于LLN、校正钙大于10 mg/dL、LDH大于1.5倍ULN和转移至一个或多个器官部位。626例患者平均随机接受IFN-α单药、替西罗莫司单药或替西罗莫司与



IFN- $\alpha$ 联合治疗。建议含替西罗莫司的两组患者预先给予抗组胺药，以防输液反应。

患者按既往肾切除术和地理区域分层，年龄小于65岁者占70%，男性占69%。与单用IFN- $\alpha$ 或两种药物的患者相比，单用替西罗莫司的患者组显示OS显著改善。替西罗莫司单药治疗患者的中位OS为10.9个月，IFN- $\alpha$ 单药治疗患者的中位OS为7.3个月。中位PFS（研究的次要终点）从单用IFN- $\alpha$ 的3.1个月增加到单用替西罗莫司的5.5个月。替西罗莫司联合IFN- $\alpha$ 不仅未能改善OS或PFS，而且导致多种不良反应增加，包括3级或4级皮疹、口腔炎、疼痛、感染、外周水肿、血小板减少和中性粒细胞减少、高脂血症、高胆固醇血症或高血糖。

基于这些数据，NCCN肾癌专家组已将替西罗莫司作为1类推荐药物纳入，在某些情况下可用于复发或医学上不可切除的透明细胞IV期RCC低风险患者的一线治疗。

## 透明细胞肾细胞癌患者的后续治疗

### 卡博替尼作为透明细胞肾细胞癌的后续治疗

一项III期试验(METEOR)将658例既往TKI治疗后疾病进展的患者随机分配至接受60 mg/日口服卡博替尼( $n = 331$ )或10 mg/日口服依维莫司( $n = 321$ )。<sup>139</sup>随机分配至卡博替尼组的患者估计中位PFS为7.4个月，而依维莫司组为3.8个月(HR, 0.58; 95%CI, 0.45–0.75;  $P < .001$ )。卡博替尼组的ORR为21%，依维莫司组为5% ( $P < .001$ )<sup>139</sup>。

METEOR试验的最终分析显示，卡博替尼组的OS在统计学上显著延长。<sup>140</sup>接受卡博替尼治疗的患者中位OS为21.4个月，接受依维莫司治疗的患者中位OS为16.5个月(HR, 0.66; 95%CI, 0.53–0.83;  $P = .00026$ )<sup>140</sup>。III期METEOR试验的长期随访分析同样发现，与依维莫司相比，卡博替

尼可显著改善中位OS<sup>141</sup>。METEOR试验中QOL报告的结果显示，卡博替尼组至恶化时间改善，但与依维莫司组相比，FSKI-19、FSKI-DRS或EQ-5D问卷无差异<sup>142</sup>。

在涉及基线时骨转移患者的METEOR试验的亚组分析中，与依维莫司相比，接受卡博替尼治疗的患者PFS、OS和ORR改善。中位PFS为7.4个月和2.7个月(HR, 0.33; 95%CI, 0.21–0.51)，中位OS卡博替尼组和依维莫司组分别为20.1个月和12.1个月(HR, 0.54; 95%CI, 0.34–0.84)，ORR分别为17%和0%<sup>143</sup>。

试验中卡博替尼最常报告的3级或4级治疗相关不良反应是高血压、腹泻和疲劳，依维莫司最常报告的3级或4级治疗相关不良反应是贫血、疲劳和高血糖症<sup>140</sup>。两组因治疗不良反应导致的治疗中止率相似（卡博替尼组9% vs. 依维莫司组10%）。与依维莫司相比，卡博替尼的PFS更长，OS更长，使得卡博替尼成为晚期RCC二线治疗的首选。基于METEOR试验结果<sup>139,140</sup>，NCCN小组已将卡博替尼作为1类、首选的后续治疗选择。

一项比较一线治疗失败后RCC治疗选择相对有效性的网络荟萃分析发现，在分析的3年内，获得更长PFS的可能性卡博替尼组高于依维莫司、纳武利尤单抗、阿昔替尼、索拉非尼和最佳支持治疗组<sup>144</sup>。

### 纳武利尤单抗作为透明细胞RCC的后续治疗

在一项III期试验(CheckMate 025)中，既往接受过一种或多种治疗（不包括mTOR）的晚期透明细胞RCC患者( $N = 821$ )被随机分配（以1:1的比例）接受纳武利尤单抗（3 mg/kg体重）每2周静脉注射一次或依维莫司10 mg/日口服，<sup>145</sup> 试验的主要终点为OS。纳武利尤单抗的中位OS比依维莫司长5.4个月（25.0 vs. 19.6个月），纳武利尤单抗与依维莫司相比的死亡（全因）HR为0.73 ( $P = 0.002$ )。纳武利尤单抗的ORR也高5倍（25% vs.



5%；OR，5.98；95%CI，3.68–9.72； $P < 0.001$ )<sup>145</sup>。FDA批准纳武利尤单抗剂量为240 mg IV每2周一次或480 mg IV每4周一次，在30 min内给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

接受纳武利尤单抗和依维莫司治疗的患者中分别有79%和88%发生任何级别的治疗相关不良事件；3-4级事件的发生率分别为19%和37%。纳武利尤单抗组最常见的3-4级事件为疲乏(2%)，依维莫司组为贫血(8%)。毒性分别导致8%和13%的患者停止治疗。依维莫司组报告2例死亡；纳武利尤单抗组无治疗相关死亡<sup>145</sup>。

对基于纳武利尤单抗疗效的基线因素进行独立分析发现，如转移灶的数量和位置、风险组、既往治疗数和特定既往治疗（即舒尼替尼、帕唑帕尼、IL-2），在所有基线因素中均观察到一致的OS获益和ORR<sup>146</sup>。

使用FKSI-DRS问卷<sup>147</sup>获得入组试验患者的QOL评分。与基线相比，纳武利尤单抗组的FKSI-DRS评分随时间推移而增加，表明该组患者的QOL有显著和一致的改善<sup>145</sup>。由于纳武利尤单抗在二线治疗中显示出优于依维莫司的OS优势，因此在抗血管生成药物治疗后的晚期RCC二线治疗中，纳武利尤单抗优于依维莫司。

由于免疫治疗反应模式不同于传统的全身治疗，因此在入组CheckMate 025试验、接受纳武利尤单抗治疗后疾病进展的患者中回顾性审查了纳武利尤单抗继续治疗的效果。<sup>148</sup>结果显示，晚期RCC患者首次进展后进行纳武利尤单抗治疗，约50%的肿瘤负荷降低，13%的患者达到肿瘤负荷降低大于或等于30%。应该注意的是，与首次进展后停止治疗的患者相比，进展后接受纳武利尤单抗治疗的患者通常具有更有利的疾病特征。在进展后接受纳武利尤单抗的患者中，与进展前相比，进展后发生不良事件（任何级别）的频率较低。这些数据表明，一部分患者在进展后从治疗中获益，但这种方法需要前瞻性验证<sup>148</sup>。

基于CheckMate 025试验<sup>145</sup>的结果，证明纳武利尤单抗的OS优于依维莫司，NCCN小组将纳武利尤单抗作为1类首选的后续治疗选择。

### 纳武利尤单抗和伊匹单抗联合治疗作为透明细胞RCC的后续治疗

上述 I 期试验(CheckMate 016)纳入了既往接受过一种治疗的患者。这项试验证明了纳武利尤单抗联合伊匹单抗治疗确诊的晚期或转移性透明细胞RCC患者后的安全性和持久缓解，无论风险如何<sup>124</sup>。不考虑风险，仅按治疗状态进行分层的疗效结果显示，22例纳武利尤单抗（3mg/kg体重）和伊匹单抗(1 mg/kg)组患者以及26例纳武利尤单抗(1 mg/kg)和伊匹单抗(3 mg/kg)组患者既往均接受过治疗，经证实的ORR分别为45.5%和38.5%<sup>124</sup>。

基于上述数据，NCCN肾癌专家组认为纳武利尤单抗和伊匹单抗是透明细胞RCC患者的2A类首选后续治疗选择。

### 阿昔替尼作为透明细胞RCC的后续治疗

一项多中心、随机III期研究(Axis)比较了阿昔替尼与索拉非尼作为既往接受过1种全身治疗（主要为细胞因子或舒尼替尼）后的二线治疗<sup>149</sup>。患者(n = 723)按体能状态和既往治疗类型分层，并以1:1的比例随机接受阿昔替尼（5 mg每日两次）或索拉非尼（400 mg每日两次）治疗。<sup>149</sup>阿昔替尼组的总体中位PFS为6.7个月，索拉非尼组为4.7个月(HR，0.665； $P < 0.0001$ )，阿昔替尼组的缓解率为19%，索拉非尼治疗组为9%( $P = 0.0001$ )。且无论在既往细胞因子治疗组（12.1 vs. 6.5个月； $P < 0.0001$ ）和既往舒尼替尼治疗（4.8 vs. 3.4个月； $P = 0.01$ ），PFS均有利于阿昔替尼。<sup>149</sup>阿昔替尼组更常见的所有级别不良事件为高血压、疲乏、发声困难和甲状腺功能减退。索拉非尼组更常见的不良事件为手足综合征、皮疹、脱发和贫血。





AXIS的更新结果报告阿昔替尼组的中位OS为20.1个月(95%CI, 16.7-23.4), 索拉非尼组为19.2个月(17.5-22.3)(HR, 0.969; 95%CI, 0.800-1.174)。<sup>150</sup> 尽管两组的OS无显著差异, 但阿昔替尼组的中位研究者评估PFS更长; PFS分别为8.3个月(95%CI, 6.7-9.2)和索拉非尼5.7个月(4.7-6.5) (HR, 0.656; 95%CI, 0.552-0.779)。<sup>150</sup>阿昔替尼和索拉非尼二线治疗患者报告结局相当<sup>147</sup>。

在细胞因子难治性转移性RCC患者的II期研究中, 阿昔替尼治疗后的5年生存率为20.6%(95%CI, 10.9%-32.4%), 中位随访时间为5.9年<sup>151</sup>。NCCN肾癌专家组将阿昔替尼列为1类其他推荐的后续治疗选择。

AXIS试验的事后分析通过既往治疗的反应、既往治疗持续时间和既往接受舒尼替尼或细胞因子治疗的患者的肿瘤负荷评价了阿昔替尼和索拉非尼的疗效。<sup>152</sup>该分析表明, 一线治疗缓解持续时间较长的患者结局较好; 然而, 对一线治疗无缓解并不妨碍二线TKI的积极临床结局。<sup>152</sup>

### 乐伐替尼联合依维莫司作为透明细胞RCC的后续治疗

乐伐替尼是一种多靶点TKI, 最初开发用于标准治疗难治的分化型甲状腺癌。

在一项II期试验中<sup>153</sup>, 既往接受过抗血管生成治疗的转移性或不能切除的局部晚期透明细胞RCC患者被随机分配接受乐伐替尼加依维莫司或乐伐替尼单药或依维莫司单药治疗<sup>153</sup>。乐伐替尼联合依维莫司与依维莫司相比PFS显著延长(中位14.6 vs. 5.5个月; HR 0.40; 95%CI, 0.24-0.68)。<sup>153</sup>与依维莫司单药治疗相比, 乐伐替尼联合依维莫司治疗的中位OS也延长(25.5个月对比15.4个月; HR, 0.67; 95%CI: 0.42-1.08)<sup>154</sup>。乐伐替尼单药的中位OS为18.4个月<sup>154</sup>。

乐伐替尼加依维莫司被NCCN肾癌专家组列为1类其他推荐的后续治疗。

### 依维莫司作为透明细胞RCC的后续治疗

依维莫司(RAD001)是mTOR的口服抑制剂。在RECORD 1试验(一项国际、多中心、双盲、随机III期试验)中, 在接受舒尼替尼或索拉非尼治疗后疾病进展的转移性RCC患者中比较依维莫司与安慰剂<sup>155</sup>。410例患者以2:1的比例随机接受依维莫司或安慰剂治疗, 主要终点为PFS。独立审查委员会评估的中位PFS有利于依维莫司, 4.0 vs 1.9个月<sup>155</sup>。与安慰剂组患者相比, 依维莫司治疗患者报告的最常见不良事件(大部分为轻度或中度)为: 口腔炎(40% vs 8%)、皮疹(25% vs 4%)和疲乏(20% vs 16%)。<sup>155</sup> 根据本试验的更新结果, 依维莫司组通过独立中心审查确定的中位PFS为4.9个月, 安慰剂组为1.9个月(95%CI, 1.8-1.9)<sup>156</sup>。

II期(RECORD-3)研究的主要目的是评估一线依维莫司与一线舒尼替尼相比在PFS方面的非劣效性, 并确定一线mTOR抑制剂在转移性RCC中的作用。<sup>157</sup>一线舒尼替尼治疗后的中位PFS为10.71个月, 而依维莫司为7.85个月。当患者在一线治疗期间进展时, 将其交叉至替代治疗, 还比较了两种序贯治疗后的合并PFS。结果表明, 依维莫司序贯舒尼替尼治疗患者的中位PFS为21.13个月, 而舒尼替尼序贯依维莫司治疗患者的中位PFS为25.79个月(HR, 1.4; 95%CI, 1.2-1.8)。<sup>157</sup>一线依维莫司序贯舒尼替尼的中位OS为22.41个月, 而一线舒尼替尼治疗后依维莫司治疗为32.03个月(HR, 1.2; 95%CI, 0.9-1.6)。<sup>157</sup> RECORD-3的最终OS分析继续支持一线舒尼替尼治疗后依维莫司治疗(中位OS为29.5个月, 而依维莫司治疗后舒尼替尼治疗为22.4个月)<sup>158</sup>。依维莫司在NCCN指南中被列为2A类其他推荐的后续治疗选择。值得注意的是, 最近两项随机III期试验(在上文章节中讨论)比较了依维莫司与纳武利尤单抗和卡博替尼的疗效。CheckMate 025的结果证明纳武利尤单抗的OS优于依维莫司<sup>145</sup>。METEOR试验证实与依维莫司相比, 卡博替尼的PFS和OS更长<sup>139</sup>。基于这两项III期试验的结果, 合格患者应优先接受纳武利尤单抗或卡博替尼而不是依





维莫司。

### 帕唑帕尼作为透明细胞RCC的后续治疗

比较帕唑帕尼与安慰剂的III期试验，已在前面题为帕唑帕尼作为透明细胞RCC一线治疗的章节中详细描述，包括202例既往接受过细胞因子治疗的患者。接受过细胞因子治疗患者的平均PFS为7.4个月vs 4.2个月<sup>109</sup>。

一项前瞻性II期试验在56例既往接受过靶向药物治疗的晚期转移性RCC患者中检查了帕唑帕尼二线治疗（每日口服800 mg）的活性和毒性。入组本试验的159例患者既往接受过舒尼替尼(n = 39)或贝伐珠单抗(n = 16)一线治疗。治疗8周后采用RECIST评价疗效。试验显示，27%的患者(n = 15)对帕唑帕尼有客观缓解；49% (n = 27) 疾病稳定。<sup>159</sup>中位随访16.7个月后，中位PFS为7.5个月(95%CI, 5.4-9.4个月)。<sup>159</sup>无论既往治疗是舒尼替尼还是贝伐珠单抗，PFS相似。24个月时估计的OS率为43%。<sup>159</sup>

另一项回顾性分析报告了93例既往接受过多线靶向治疗的转移性RCC患者的数据。<sup>160</sup>在本研究可评价患者(n = 85)中，15%(n = 13)有部分缓解，中位PFS为6.5个月(95%CI, 4.5-9.7)。

基于上述数据，NCCN肾癌专家组认为帕唑帕尼是2A类，其他推荐的后续治疗选择。

### 舒尼替尼作为透明细胞RCC的后续治疗

舒尼替尼在细胞因子治疗进展后的转移性RCC二线治疗中也表现出显著的抗肿瘤活性<sup>115,161</sup>。研究舒尼替尼和索拉非尼序贯用药的研究大多为回顾性研究。前瞻性数据虽然有限，但表明TKI之间很少有完全交叉耐药性，如索拉非尼失败后进行舒尼替尼治疗，反之亦然——这一观察结果与其靶点特异性有差异和毒性谱略有不同相一致，有时也会有一种药物耐药

后另一种药物也出现耐药。<sup>162-166</sup>舒尼替尼被认为是2A类、其他推荐的后续治疗选择。

### 索拉非尼作为透明细胞RCC的后续治疗

甲苯磺酸索拉非尼是一种小分子，可抑制细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶、RAF和其他多种亚型受体酪氨酸激酶，包括VEGFR-1、-2和-3；PDGFR-β；FLT-3；c-KIT和RET。<sup>167-171</sup>

在一项III期、安慰剂对照、随机试验TARGET中，在既往治疗（主要是细胞因子）后进展的患者中研究了索拉非尼的疗效。<sup>172,173</sup> 933例患者入组本试验。所选患者的病灶可测量，组织学为透明细胞，在过去8个月内接受过一次既往全身治疗，ECOG体能状态为0-1，预后良好或中等，几乎所有患者均接受过肾切除术。试验的主要终点是评估OS，次要终点是评估PFS。

通过独立评估进行的中期分析报告，索拉非尼治疗患者的PFS显著高于安慰剂组患者（分别为5.5 vs. 2.8个月；HR, 0.44; 95% CI, 0.35–0.55;  $P = 0.000001$ ）。<sup>173</sup> 由于PFS差异较大，建议交叉至索拉非尼治疗组，这可能导致本试验在最终分析中未能证明索拉非尼的OS获益。对交叉数据进行删失后，发现与安慰剂相比，索拉非尼治疗与生存期改善相关，分别为17.8个月和14.3个月（HR, 0.78; 95%CI, 0.62-0.97;  $P = 0.0287$ ）。<sup>173</sup>索拉非尼组比安慰剂组更多报告常见3~4级不良反应为手足综合征、疲乏和高血压。<sup>173</sup>本研究显示索拉非尼主要在既往细胞因子治疗进展的患者中有效。索拉非尼也作为二线治疗在接受舒尼替尼或贝伐珠单抗治疗过的患者中进行了研究，发现其安全、可行、有效。<sup>166, 174</sup>

一项随机II期试验研究了索拉非尼与IFN-α在既往未经治疗的透明细胞RCC患者中的疗效和安全性。<sup>175</sup>189例患者随机接受连续口服索拉非尼



（400 mg，每日2次）或IFN- $\alpha$ 治疗，疾病进展时可选择将索拉非尼剂量递增至600 mg，每日2次或从IFN- $\alpha$ 交叉至索拉非尼（400 mg，每日2次）。结果显示，更多的索拉非尼治疗患者(68.2%vs. 39.0%)出现肿瘤消退。<sup>175</sup>

索拉非尼被列为2B类后续治疗选择，在某些情况下有用。

基于NCCN小组成员中的多种替代方案和目前临床上缺乏一线治疗，NCCN肾癌小组不再推荐索拉非尼作为复发性或医学上不可切除的IV期透明细胞RCC患者的一线治疗。

由于索拉非尼可负担性相对较好以及对某类特征人口（例如，亚洲人群）具有有利的临床疗效和安全性，在国际上仍被广泛使用<sup>176,177</sup>。因此，索拉非尼仍然是这些国家一线治疗的适当选择。

### 作为透明细胞RCC后续治疗的其他药物

II期试验显示了贝伐珠单抗单药治疗在既往细胞因子治疗后的获益。<sup>178</sup>贝伐珠单抗是2B类后续治疗选择，可在某些情况下使用。

高剂量IL-2作为后续治疗被列为后续治疗选择，可用于体能状态极佳和器官功能正常的选定患者（2B类）。

一项II期试验表明，在既往接受细胞因子治疗后，替西罗莫司治疗有益。<sup>179</sup>一项III期试验(INTORSECT)比较了替西罗莫司与索拉非尼作为RCC患者一线舒尼替尼治疗后的疗效。<sup>180</sup>该试验入组了512例体能状态为0或1且组织学为透明细胞或非透明细胞的患者。患者随机接受索拉非尼400 mg，每日2次或替西罗莫司静脉注射25 mg，每周1次。两组之间的主要终点PFS无统计学差异 ( $P = 0.1933$ )，替西罗莫司组的PFS为4.28个月，而索拉非尼组为3.91个月。观察到索拉非尼具有统计学显著的OS优势，替西罗莫司的中位OS为12.27个月，而索拉非尼为16.64个月( $P = 0.0144$ )。<sup>180</sup>然

而，接受舒尼替尼治疗 $\leq 180$ 天然后接受索拉非尼治疗的个体亚组未显示生存获益。基于本研究，在对一线TKI治疗后反应时间短的患者，mTOR抑制剂可作为二线治疗。<sup>181</sup> NCCN小组认为替西罗莫司是2B类后续治疗选择，在某些情况下有用。

### 非透明细胞RCC患者的全身治疗

由于透明细胞RCC的患病率高，靶向药物的临床试验主要集中于透明细胞RCC，而非非透明细胞组织学患者。<sup>182</sup>靶向药物在非透明细胞RCC中的作用值得研究。因此，根据NCCN专家小组建议，入组临床试验是非透明细胞RCC的首选策略。

有数据表明，获批用于透明细胞RCC的靶向治疗也可能对非透明细胞RCC有益。此外，还有随机II期研究显示了全身治疗在非透明细胞RCC患者中的作用。系统评价、II期研究的荟萃分析和靶向药物的回顾性研究也显示靶向药物在非透明细胞RCC患者中具有一定的作用。然而，与透明细胞组织学的缓解相比，这些药物对非透明细胞RCC的缓解率显著降低。

### 舒尼替尼治疗非透明细胞RCC

扩展试验、II期试验和回顾性分析的数据均支持舒尼替尼治疗非透明细胞RCC的临床作用<sup>183-189</sup>。一项在31例接受舒尼替尼治疗的非透明细胞RCC患者中开展的II期试验报告ORR为36%(95%CI, 19%-52%)，中位PFS为6.4个月(95%CI, 4.2-8.6个月)。<sup>186</sup>在另一项53例非透明RCC（乳头状或嫌色细胞）患者的研究中，舒尼替尼或索拉非尼的ORR为23%；中位PFS为10.6个月<sup>184</sup>。

最近的另外两项II期研究比较了舒尼替尼与依维莫司的治疗。在ASPEN试验中，108例既往未接受过治疗的患者被随机分配接受依维莫司或舒尼



替尼治疗<sup>190</sup>。总体而言，舒尼替尼治疗患者的中位PFS（试验的主要终点）更长（8.3个月 vs. 5.6个月）。按风险分层进行分析，低风险组和中风险组患者的舒尼替尼治疗中位PFS更长（分别为14.0 vs. 5.7个月和6.5 vs. 4.9个月）。然而，与舒尼替尼相比，依维莫司在高风险特征组的患者表现更好（中位6.1 vs. 4.0个月）<sup>190</sup>。在ESPN试验中，转移性非透明细胞RCC患者随机接受依维莫司或舒尼替尼治疗<sup>191</sup>。在68例患者的中期分析中，舒尼替尼一线治疗中位PFS为6.1个月，而一线依维莫司为4.1个月（ $P=0.6$ ）。两个治疗组的最终OS无统计学显著差异（一线舒尼替尼组为16.2个月，依维莫司组为14.9个月， $P=0.18$ ）<sup>191</sup>。在非肉瘤样特征的肿瘤患者中（ $n=49$ ），舒尼替尼组的中位OS为31.6个月，依维莫司组为10.5个月（ $P=0.075$ ）。

对非透明细胞RCC患者随机临床试验的荟萃分析发现，与mTOR抑制剂相比，TKI治疗降低了进展风险。<sup>192</sup>研究发现，在一线治疗中，与依维莫司相比，舒尼替尼可降低进展风险（HR 0.67；95%CI，0.56-0.80； $P<.00001$ ）。然而，TKI和mTOR抑制剂之间未发现OS和ORR的显著差异。

舒尼替尼被列为IV期非透明细胞RCC初治患者的2A类首选药物。

### 卡博替尼用于治疗非透明细胞RCC

虽然尚未在非透明细胞RCC患者中对卡博替尼进行前瞻性试验，但一些回顾性研究<sup>193,194</sup>和现实世界数据报告<sup>195</sup>支持将其用作该人群的全身治疗。一项针对30名非透明细胞RCC患者的回顾性研究发现，接受卡博替尼治疗的患者有临床获益。<sup>193</sup>患者的中位PFS为8.6个月，中位OS为25.4个月。在28例有可测量疾病的患者中，ORR为14.3%。NCCN专家组将卡博替尼作为2A类，也是复发性或IV期非透明细胞RCC患者的其他推荐治疗选择。

### 依维莫司治疗非透明细胞RCC

关于依维莫司在非透明细胞RCC患者中获益的数据有限。一项扩展试验和病例报告的亚组分析数据支持依维莫司在非透明细胞RCC患者中的临床应用<sup>196-198</sup>。

在RCC患者RAD001扩展临床试验(REACT)的一个患者亚组（ $n=75$ ）中评价了依维莫司在非透明细胞组织学转移性RCC患者中的疗效和安全性。<sup>196</sup>非透明细胞亚组和总体REACT试验人群的依维莫司中位治疗持续时间相似（分别为12.14周与14.0周），ORR（1.3% vs. 1.7%）和疾病稳定率（49.3% vs. 51.6%）也相似，表明在透明和非透明细胞RCC中的疗效相似。<sup>196</sup>在非透明细胞RCC亚组中，最常报告的3级和4级不良事件分别包括：贫血（9.3%和8.0%）、胸腔积液（9.3%和0%）、呼吸困难（8.0%和2.7%）、疲乏（8.0%和0%）、乏力（4.0%和1.3%）、口腔炎（4.0%和0%）和肺炎（4.0%和0%）<sup>196</sup>。

在一项II期研究中，49例既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗的非透明细胞RCC患者每日口服依维莫司10 mg，直至疾病进展或出现不可接受的毒性<sup>198</sup>。入组患者的组织学包括乳头状（ $n=29$ ）、嫌色细胞（ $n=8$ ）、集合管（ $n=2$ ）、肉瘤样（ $n=4$ ）和未分类（ $n=6$ ）。中位PFS为5.2个月，ORR为10.2%，所有缓解均为部分缓解。25例患者（51%）疾病稳定；16例患者（32.7%）尽管使用依维莫司仍发生疾病进展。试验中报告的3级以上不良事件包括贫血（10.2%）、高血糖症（8.2%）、感染（6.1%）和肺炎（4.1%）<sup>198</sup>。

II期试验(RAPTOR)的最终结果表明，依维莫司（10 mg，每日一次）在既往未接受过治疗的晚期乳头状RCC患者中有抗肿瘤作用<sup>199</sup>。1型和2型组织学的中位PFS分别为7.9个月（95%CI，2.1-11.0）和5.1个月（95%CI，3.3-5.5）。1型组织学的中位OS为28.0个月（95%CI，7.6-不可估计），2型组织学为24.2个月（95%CI，15.8-32.8）。常见的≥2级不良事件包括乏力、贫血和疲乏<sup>199</sup>。





基于这些试验，NCCN专家组将依维莫司作为2A类非透明细胞RCC患者的其他推荐选择。

NCCN小组还将乐伐替尼加依维莫司列为2A类，在某些情况下有用，可作为非透明细胞RCC患者的治疗选择。

### 帕唑帕尼和阿昔替尼治疗非透明细胞RCC

帕唑帕尼或阿昔替尼在非透明RCC患者中的临床获益尚未确定。有一项正在进行的临床试验评价帕唑帕尼作为二线治疗在非透明细胞RCC患者中的疗效。<sup>200</sup>两项帕唑帕尼或阿昔替尼的II期试验具有可喜的疗效和可耐受的毒性。<sup>201,202</sup>一项在韩国28例可评价的局部晚期或转移性非透明细胞RCC（不包括集合管或肉瘤样类型）患者中进行的帕唑帕尼II期试验具有良好的疗效：8例患者获得了证实的部分缓解，ORR为28%。<sup>201</sup>一项在40例替西罗莫司治疗失败的复发性或转移性非透明细胞RCC患者中进行的阿昔替尼II期试验发现，中位PFS为7.4个月，ORR为37.5%。<sup>202</sup>一项对意大利非透明细胞RCC患者多中心队列的回顾性分析发现，帕唑帕尼治疗是有效和安全的。<sup>203</sup>

基于外推，NCCN肾癌专家组已将这些治疗纳入复发或医学上不可切除的IV期、组织学为非透明细胞的治疗推荐（2A类），在某些情况下使用。

### 贝伐珠单抗单药治疗非透明细胞RCC

一项小型II期试验研究了贝伐珠单抗单药治疗乳头状RCC患者。由于患者入组缓慢且仅有5例入组，该研究提前关闭；3例患者既往接受过肾切除术，1例患者切除了肝转移灶，1例患者既往接受过替西罗莫司治疗。这些患者报告的PFS分别为25、15、11、10和6个月。报告的主要毒性为

1-2级毒性，如高血压、肌酐升高和蛋白尿。<sup>204</sup> NCCN专家组已将贝伐珠单抗作为非透明细胞RCC（2A类）患者的治疗选择。

### 厄洛替尼治疗非透明细胞RCC

在晚期乳头状RCC患者中研究了口服表皮生长因子受体(EGFR)TKI厄洛替尼的疗效。<sup>205</sup> 52例患者接受厄洛替尼治疗，口服，每日1次。ORR为11%（5/45例；95%CI，3%-24%），疾病控制率（定义为疾病稳定6周，或使用RECIST确认部分缓解或完全缓解）为64%。中位OS为27个月。<sup>205</sup> 本研究证实了厄洛替尼单药的疾病控制和生存结局，以及预期毒性。

NCCN肾癌专家组已将厄洛替尼纳入2A类选择，在某些情况下可用于复发性或医学上不可切除的IV期非透明细胞RCC患者的一线治疗。

### 纳武利尤单抗用于非透明细胞RCC

一项回顾性分析评价了转移性、非透明细胞RCC患者对至少一剂纳武利尤单抗的反应。<sup>206</sup> 本研究评价了35例患者的缓解情况，发现20%部分缓解，29%疾病稳定，中位随访8.5个月，中位PFS 3.5个月。在37%的患者中观察到任何级别的治疗相关不良事件，最常见的是疲乏、发热和皮疹。

一项单独的回顾性分析发现，在43例转移性、非透明细胞RCC患者中，PD-1/PD-L1抑制剂的应答较好，<sup>207</sup> 8例患者达到客观缓解(19%)，其中4例患者(13%)接受PD-1/PD-L1单药治疗。

NCCN专家组建议将纳武利尤单抗作为2A类选择用于组织学类型为非透明细胞癌的晚期RCC患者。

### 贝伐珠单抗 + 厄洛替尼治疗晚期乳头状RCC，包括遗传性平滑肌瘤病和RCC



遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)是一种遗传性疾病，受累患者有发生皮肤和子宫平滑肌瘤以及侵袭性乳头状肾癌的风险。<sup>208</sup>贝伐珠单抗联合厄洛替尼或依维莫司目前正在研究用于治疗晚期乳头状RCC，包括HLRCC。

一项摘要详细描述了41例接受贝伐珠单抗联合厄洛替尼治疗的晚期乳头状RCC（HLRCC相关RCC；n = 20或散发性乳头状RCC；n = 21）患者的II期试验结果。<sup>209</sup>本研究中的19例患者既往接受过至少1线治疗。HLRCC患者的ORR为60%，而散发性乳头状RCC患者的ORR为29%。HLRCC组的中位PFS为24.2个月，而散发性乳头状RCC组为7.4个月。大多数不良事件为1级或2级，最常见的3级和4级不良事件为高血压(24.3%)和蛋白尿(12%)。一个患者死于消化道出血，可能与贝伐珠单抗治疗有关<sup>209</sup>。

基于这些结果，NCCN小组建议贝伐珠单抗联合厄洛替尼用于选定的晚期RCC和乳头状组织学患者，包括HLRCC（2A类）。

### 贝伐珠单抗 + 依维莫司治疗晚期非透明细胞RCC

一项在转移性非透明细胞RCC初治患者中开展的II期试验研究了贝伐珠单抗联合依维莫司治疗的疗效和安全性。<sup>210</sup>对于34例可评价患者，中位PFS、OS和ORR分别为11.0个月、18.5个月和29%。含有显著乳头状或嫌色细胞成分的肿瘤患者的PFS和ORR高于其他组织学类型(P < 0.001)。最常见的≥3级不良事件为高血糖症(11%)、高甘油三酯血症(14%)、淋巴细胞减少症(20%)、高血压(29%)和蛋白尿(18%)。<sup>203</sup>

基于这些结果，NCCN专家建议选择具有非透明细胞组织学的晚期RCC患者使用贝伐珠单抗加依维莫司（2A类）。

### 替西罗莫司用于治疗非透明细胞RCC

全球ARCC试验的回顾性亚组分析显示，替西罗莫司不仅对透明细胞RCC有益，而且对非透明细胞组织学也有益。<sup>138,211</sup>在非透明细胞RCC（主要是乳头状RCC）患者中，替西罗莫司组的中位OS为11.6个月，IFN-α组为4.3个月。这是唯一报道的纳入非透明细胞组织学RCC患者的III期试验。

在更罕见的患者亚组中进行的随机临床试验通常具有挑战性。与这项III期试验的结果一致，1例诊断为转移性嫌色细胞RCC的患者的病例报告，舒尼替尼治疗无效的患者在接受替西罗莫司治疗后获得了持续20个月的持久临床缓解<sup>212</sup>。

替西罗莫司是具有不良预后特征（根据MSKCC风险标准）的非透明细胞RCC患者的1类推荐药物，是其他预后风险组非透明细胞患者的2A类推荐药物。专家小组已将替西罗莫司归类为在某些情况下对非透明细胞组织学患者有用的方案，无论风险分组如何。

### 转移性RCC的化疗

具有肉瘤样特征和非透明细胞组织学的RCC的治疗仍然是一个挑战。肉瘤样变异型是RCC的一种侵袭性形式，可发生于任何组织学亚型<sup>213</sup>。肉瘤样RCC预后不良<sup>214-218</sup>。化疗在多种肉瘤的治疗中发挥作用；因此，对其在肉瘤样RCC患者中的应用进行了探索。吉西他滨联合多柔比星或联合卡培他滨在具有肉瘤样特征的非透明细胞或透明细胞肿瘤患者中显示出一定活性。<sup>219-224</sup>舒尼替尼联合吉西他滨的潜在作用已在具有肉瘤样特征的RCC的II期试验中进行了研究<sup>225</sup>。贝伐珠单抗联合卡培他滨和吉西他滨的作用已在低缓解率的肉瘤样RCC的II期试验中进行了研究<sup>226</sup>。结果显示，联合用药耐受性良好，具有活性，尤其是在疾病进展迅速的患者中<sup>225</sup>。有正在进行的试验研究舒尼替尼联合吉西他滨与舒尼替尼单药相比治疗具有肉瘤样特征的患者<sup>227</sup>。



在非透明细胞组织学中，肾髓样癌极为罕见，约占年轻人所有原发性肾肿瘤的2%<sup>228,229</sup>。约67%至95%的患者会出现转移性疾病<sup>228-230</sup>。化疗仍然是该亚型治疗的重点，尽管预后仍然不佳。

集合管癌也是一类非常罕见的非透明细胞RCC，常表现为疾病晚期，高达40%的患者在初次就诊时即有转移扩散，大多数患者在初次诊断后1~3年内死亡<sup>231-234</sup>。集合管癌与尿路上皮癌具有相同的生物学特征。在一项多中心前瞻性研究中，23例既往未接受过治疗的患者接受吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗<sup>235</sup>，结果显示缓解率为26%，OS为10.5个月<sup>235</sup>。

NCCN肾癌专家组在脚注中指出，化疗是治疗具有主要肉瘤样特征的透明细胞和非透明细胞RCC的一种选择。对具有主要肉瘤样特征的患者显示一定获益的化疗方案包括：吉西他滨联合多柔比星或舒尼替尼（均为2B类）。此外，专家组还注意到，在其他非透明细胞亚型（例如集合管或髓质亚型）患者中，已经观察到细胞毒性化疗药物（吉西他滨联合卡铂或顺铂；或紫杉醇联合卡铂）和目前用于尿路上皮癌的其他铂类化疗药物的部分缓解。

### 不再推荐索拉非尼用于非透明细胞RCC II期试验

回顾性分析支持索拉非尼<sup>236,237</sup>在非透明细胞组织学患者中的临床活性。类似于舒尼替尼，数据表明，与透明细胞型RCC相比，这些药物在非透明细胞组织学患者中表达的临床活性似乎降低。在另一项53例非透明RCC（乳头状或嫌色细胞）患者的研究中，舒尼替尼或索拉非尼的ORR为23%；中位PFS为10.6个月<sup>184</sup>。

NCCN专家组不推荐IV期非透明细胞RCC患者使用索拉非尼。

### 复发或IV期疾病和手术不可切除疾病的随访建议

NCCN小组建议接受全身治疗的患者每6-16周进行一次病史和体格检查，或根据临床指征更频繁地进行。可根据正在使用的治疗药物的要求进行其他实验室评价。

应在开始全身治疗/观察前进行影像学检查（如CT或MRI）；之后可根据医生的判断和患者的临床状态每6-16周进行一次影像学检查。应根据疾病变化快慢和活动性疾病的部位改变影像检查频率。专家小组建议在基线和有临床指征时进行额外的影像检查，如头部或脊柱CT或MRI，以及骨扫描。

### 支持性治疗

支持性治疗仍然是所有转移性RCC患者的主要治疗方法（[见NCCN姑息治疗指南](#)）。这包括对颅外疾病控制良好的脑部转移性疾病患者进行手术。立体定向放疗（如可用）是有限体积脑转移手术的替代方法，建议对那些多发性脑转移患者进行全脑照射<sup>238</sup>。

手术也可能适用于恶性脊髓压迫或即将发生脊髓压迫或发生承重骨骨折的选定患者，如果其余疾病负担有限或患者仍有症状。此外，放射治疗以及双膦酸盐类可用于缓解疼痛，尤其是骨转移。临床访视或影像学 and 实验室评估的频率取决于患者的个体需求。

30%~40%的晚期RCC患者发生骨转移<sup>239-241</sup>。RCC患者的骨病变通常是溶骨性的，且发病率相当高，导致骨骼相关事件(SRE)，包括需要手术或放疗的骨痛、高钙血症、病理性骨折和脊髓压迫。两项骨转移患者研究显示，使用不同的放疗方式，骨痛均得到改善<sup>242,243</sup>。

在这种情况下，骨调节剂如双膦酸盐（如唑来膦酸）的作用已得到确认<sup>244,245</sup>。获批用于治疗RCC骨转移患者的新型骨调节剂是RANK-L抑制剂denosumab。一项III期随机试验直接比较了多发性骨髓瘤或实体瘤伴骨转



移（不包括乳腺癌或前列腺癌）患者接受denosumab或唑来膦酸治疗后SRE的发生。该研究入组了1776例多种癌症类型的骨转移患者，包括既往未接受过双膦酸盐治疗的RCC患者(6%)。<sup>246</sup>denosumab在研究开始至发生SRE的时间延迟方面非劣效于唑来膦酸(HR, 0.84; 95%CI, 0.71-0.98; P = 0.0007)<sup>246</sup>。

对于选定的肌酐清除率 $\geq 30$  mL/min的骨转移患者，NCCN肾癌专家组建议使用双膦酸盐或RANK配体抑制剂。强烈建议每日补充钙和维生素D。缓解症状的治疗包括了最佳疼痛管理（[见NCCN成人癌症疼痛指南](#)），尤其是对于边缘体能状态和有转移性疾病证据的患者。





### 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
2. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Accessed November 9, 2018.
3. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 2000;89:604-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931460>.
4. 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;183:1309-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171681>.
5. Lipworth L, Morgans AK, Edwards TL, et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. BJU Int 2016;117:260-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307281>.
6. Msaouel P, Hong AL, Mullen EA, et al. Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2019;17:1-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287223>.
7. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. Hereditary renal cancers. Radiology 2003;226:33-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511666>.
8. DeVita VT Jr HS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. (ed 8th ). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2008.
9. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. Semin Oncol 2016;43:566-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899189>.
10. DeVita VT Jr LT, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. (ed 10th ). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015.
11. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017: National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2017. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/).
12. Ficarra V, Schips L, Guille F, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. Cancer 2005;104:968-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007683>.
13. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol 2005;173:1889-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879769>.
14. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, et al. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. J Urol 2001;166:54-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435822>.
15. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. J Urol 2007;178:35-40; discussion 40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521678>.
16. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. Eur Urol 2007;52:155-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316970>.



17. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94:2590-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173325>.
18. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int* 2007;100:552-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555475>.
19. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:425-428; discussion 428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561167>.
20. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:2517-2525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880379>.
21. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005;104:511-520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973740>.
22. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23:973-980. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890909>.
23. Meyer CP, Sun M, Karam JA, et al. Complications After Metastasectomy for Renal Cell Carcinoma-A Population-based Assessment. *Eur Urol* 2017;72:171-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359734>.
24. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed July 24, 2014.
25. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:203-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698>.
26. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000;56:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869624>.
27. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol* 2014;32:431-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378414>.
28. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236:441-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>.
29. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1112-1114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>.
30. 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:237-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>.
31. Hricak H, Demas BE, Williams RD, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475>.
32. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32:69-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>.
33. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with



metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996;48:692-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>.

34. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008;180:1257-1261; discussion 1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>.

35. 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;103:615-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>.

36. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

37. 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.

38. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009;182:2172-2176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758651>.

39. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, et al. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol* 2007;21:610-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638555>.

40. Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology* 2007;69:652-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445645>.

41. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2009;74:635-640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616826>.

42. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009;27:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439>.

43. 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;177:862-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>.

44. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2010;28:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916010>.

45. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004;64:919-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>.

46. 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;97:939-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643474>.

47. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126830>.

48. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000;163:730-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687966>.

49. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>.



50. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>.
51. Lee HJ, Liss MA, Derweesh IH. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors. *Curr Opin Urol* 2014;24:448-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24921904>.
52. 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;7:735-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>.
53. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385656>.
54. 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;179:468-471; discussion 472-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>.
55. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:293-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20546991>.
56. Weight CJ, Larson BT, Gao T, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology* 2010;76:631-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451967>.
57. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591957>.
58. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009;182:2601-2606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836797>.
59. Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, et al. Surgical management of low-stage renal cell carcinoma: Technology does not supersede biology. *Urology* 2006;67:1175-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765177>.
60. Shuch B, Lam JS, Beldegrun AS. Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2006;7:31-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16480666>.
61. Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:635-642; quiz 643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555585>.
62. 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;307:1629-1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511691>.
63. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>.
64. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008;22:953-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>.
65. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183:473-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>.





66. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009;55:209-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706758>.
67. Blom JH, van Poppel H, Marechal 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;55:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>.
68. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:465-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247704>.
69. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1212-1220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096>.
70. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955>.
71. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005;48:252-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136>.
72. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009;181:2009-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286216>.
73. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:2430-2436; discussion 2436-2437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>.
74. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, et al. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int* 2009;103:1355-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239459>.
75. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008;180:505-508; discussion 508-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113>.
76. 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;116:3119-3126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627>.
77. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2009;23:81-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118475>.
78. 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;99:395-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>.
79. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2017;198:520-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479239>.
80. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol* 2016;196:989-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157369>.
81. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009;73:1077-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>.



82. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol 2009;181:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>.

83. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, Haas NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2011;25:765-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763967>.

84. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet 2016;387:2008-2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969090>.

85. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol 2017;3:1249-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278333>.

86. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2017;35:3916-3923. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902533>.

87. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med 2016;375:2246-2254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718781>.

88. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Eur Urol 2018;73:62-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967554>.

89. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival

from time of recurrence. J Clin Oncol 2006;24:3101-3106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809736>.

90. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. J Clin Oncol 2014;32:4059-4065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403213>.

91. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. Eur Urol Focus 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525381>.

92. Mucksavage P, Kutikov A, Magerfleisch L, et al. Comparison of radiographical imaging modalities for measuring the diameter of renal masses: is there a sizeable difference? BJU Int 2011;108:E232-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348913>.

93. Herr HW. Partial nephrectomy for incidental renal cell carcinoma. Br J Urol 1994;74:431-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7820418>.

94. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. J Urol 1990;144:852-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2398558>.

95. Adamy A, Chong KT, Chade D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. J Urol 2011;185:433-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167521>.

96. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol 2005;174:466-472; discussion 472; quiz 801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>.



97. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer 2010;116:3378-3388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564061>.

98. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074201>.

99. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:417-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860937>.

100. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive Nephrectomy - Patient Selection Is Key. N Engl J Med 2018;379:481-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860908>.

101. Siva S, Ellis RJ, Ponsky L, et al. Consensus statement from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney for primary renal cell carcinoma. Future Oncol 2016;12:637-645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837701>.

102. Siva S, Louie AV, Warner A, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Cancer 2018;124:934-942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266183>.

103. Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. Eur J Cancer 2018;98:38-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864737>.

104. Eble J, Sauter G, Epstein J, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: World Health

Organization Classification of Tumours. Lyon, France. IARC press; 2004:p. 7.

105. 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;20:289-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>.

106. 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;27:5794-5799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>.

107. Makhail TM, Abou-Jawde RM, Boucherhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:832-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681528>.

108. 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;14:141-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>.

109. 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;28:1061-1068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>.

110. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013;49:1287-1296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321547>.





111. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>.

112. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1769-1770. Available at:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1400731>.

113. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-1418. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687826>.

114. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>.

115. 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;24:16-24. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>.

116. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-896. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327610>.

117. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314617>.

118. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>.

119. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113:12-19. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086878>.

120. Jonasch E, Slack RS, Geynisman DM, et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1588-1593. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29641297>.

121. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, et al. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1764-1769. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113029>.

122. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer* 2016;65:102-108. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487293>.

123. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>.

124. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3851-3858.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28678668>.

125. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-597. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818>.

126. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*



2016;17:1317-1324. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498080>.

127. Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:741-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447599>.

128. 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;14:1287-1294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>.

129. 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;14:1233-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140184>.

130. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>.

131. Rini BI, Choueiri TK, Elson P, et al. Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2008;113:1309-1314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618496>.

132. 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;28:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>.

133. 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;23:133-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>.

134. Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ, et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. J Exp Med 1985;161:1169-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3886826>.

135. 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;21:3127-3132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>.

136. 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;97:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>.

137. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;98:2566-2575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669275>.

138. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>.

139. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1814-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>.

140. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>.

141. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell



carcinoma. Br J Cancer 2018;118:1176-1178. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576624>.

142. Cella D, Escudier B, Tannir NM, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2018;36:757-764. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377755>.

143. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol 2018;Jco2017747352. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309249>.

144. Amzal B, Fu S, Meng J, et al. Cabozantinib versus everolimus, Nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One 2017;12:e0184423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886175>.

145. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>.

146. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2017;72:962-971. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262413>.

147. Cella D, Escudier B, Rini B, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer 2013;108:1571-1578. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579211>.

148. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with 纳武利尤单抗 in CheckMate 025. Eur Urol 2017;72:368-376. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410865>.

149. 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;378:1931-1939. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>.

150. 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;14:552-562. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>.

151. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. Clin Genitourin Cancer 2013;11:107-114. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391371>.

152. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. Br J Cancer 2014;110:2821-2828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823696>.

153. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16:1473-1482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>.

154. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016;17:e4-5. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758760>.

155. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-



controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>.

156. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>.

157. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014;32:2765-2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330>.

158. Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. Ann Oncol 2017;28:1339-1345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327953>.

159. Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER, et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. Clin Genitourin Cancer 2013;11:270-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665131>.

160. Matrana MR, Duran C, Shetty A, et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. Eur J Cancer 2013;49:3169-3175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810246>.

161. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006;295:2516-2524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757724>.

162. Dudek AZ, Zolnieriek J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Cancer 2009;115:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19051290>.

163. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. Eur Urol 2008;54:1373-1378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692304>.

164. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. J Urol 2009;182:29-34; discussion 34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447417>.

165. Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. Oncology 2009;76:350-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321976>.

166. Garcia JA, Hutson TE, Elson P, et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. Cancer 2010;116:5383-5390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20806321>.

167. Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. Br J Cancer 2005;92:1855-1861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870716>.

168. Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2005;11:5472-5480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16061863>.

169. Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. Ann Oncol 2005;16:1688-1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006586>.

170. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial





growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol 2005;23:965-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613696>.

171. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64:7099-7109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466206>.

172. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>.

173. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009;27:3312-3318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451442>.

174. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2009;27:4469-4474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652053>.

175. 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;27:1280-1289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171708>.

176. Sheng X, Chi Z, Cui C, et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. Oncotarget 2016;7:27044-27054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894858>.

177. Cai W, Kong W, Dong B, et al. Comparison of efficacy, safety, and quality of life between sorafenib and sunitinib as first-line therapy for

Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. Chin J Cancer 2017;36:64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789709>.

178. 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;349:427-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>.

179. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:909-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990647>.

180. 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 2014;32:760-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>.

181. Hwang C, Heath EI. The Judgment of Paris: treatment dilemmas in advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014;32:729-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516012>.

182. de Velasco G, McKay RR, Lin X, et al. Comprehensive Analysis of Survival Outcomes in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Treated in Clinical Trials. Clin Genitourin Cancer 2017;15:652-660 e651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410911>.

183. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009;10:757-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>.

184. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165647>.





185. 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;62:1013-1019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265>.
186. Lee JL, Ahn JH, Lim HY, et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:2108-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228449>.
187. Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2012;30:335-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711632>.
188. Shi HZ, Tian J, Li CL. Safety and efficacy of sunitinib for advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:328-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471774>.
189. Ravaud A, Oudard S, De Fromont M, et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG)dagger. *Ann Oncol* 2015;26:1123-1128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25802238>.
190. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794930>.
191. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626617>.
192. Ciccicarese C, Iacovelli R, Brunelli M, et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. *Eur J Cancer* 2017;83:237-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756136>.
193. Campbell MT, Bilen MA, Shah AY, et al. Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2018;104:188-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380460>.
194. Martinez Chanza N, Bossé D, Bilen MA, et al. Cabozantinib (Cabo) in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): A retrospective multicenter analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:4579-4579. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4579](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4579).
195. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program. *Am J Clin Oncol* 2019;42:42-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30204614>.
196. Blank CU, Bono P, Larkin JMG, et al. Safety and efficacy of everolimus in patients with non-clear cell renal cell carcinoma refractory to VEGF-targeted therapy: Subgroup analysis of REACT [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (5\_suppl):Abstract 402. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.5\\_suppl.402](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.5_suppl.402).
197. Larkin JM, Fisher RA, Pickering LM, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with prolonged response to sequential sunitinib and everolimus. *J Clin Oncol* 2011;29:e241-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245426>.
198. 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;24:1026-1031. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114>.
199. Escudier B, Molinie V, Bracarda S, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer* 2016;69:226-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680407>.



200. A phase II efficacy trial of pazopanib in non-clear cell metastatic renal cell cancer (mRCC) PINCR (Clinical Trial ID: NCT01767636. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767636>.
201. Jung KS, Lee SJ, Park SH, et al. Pazopanib for the Treatment of Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase II Study. *Cancer Res Treat* 2018;50:488-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28546525>.
202. Park I, Lee SH, Lee JL. A Multicenter Phase II Trial of Axitinib in Patients With Recurrent or Metastatic Non-clear-cell Renal Cell Carcinoma Who Had Failed Prior Treatment With Temozolimide. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e997-e1002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29903415>.
203. Buti S, Bersanelli M, Maines F, et al. First-Line Pazopanib in Non-clear-cell Renal cArcinoMA: The Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e609-e614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108284>.
204. Irshad T, Olencki T, Zynger DL, et al. Bevacizumab in metastatic papillary renal cell carcinoma (PRCC). *ASCO Meeting Abstracts* 2011;29:e15158. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.e15158](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e15158).
205. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27:5788-5793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884559>.
206. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al. Clinical activity of Nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018;6:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29378660>.
207. McKay RR, Bosse D, Xie W, et al. The Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2018;6:758-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29748390>.
208. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014;13:637-644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012257>.
209. Srinivasan R, Su D, Stamatakis L, et al. Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib [abstract]. *Eur J Cancer* 2014;50:8. Available at: [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(14\)70131-5/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(14)70131-5/abstract).
210. Voss MH, Molina AM, Chen YB, et al. Phase II Trial and Correlative Genomic Analysis of Everolimus Plus Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:3846-3853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601542>.
211. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229667>.
212. Venugopal B, Ansari J, Aitchison M, et al. Efficacy of temsirolimus in metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2013;13:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688003>.
213. Chowdhury S, Matrana MR, Tsang C, et al. Systemic therapy for metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma: recent progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:853-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763971>.
214. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>.
215. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am*



J Surg Pathol 2003;27:612-624. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>.

216. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. Am J Surg Pathol 2004;28:435-441.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087662>.

217. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of the Biology and Current Treatment Strategies. The Oncologist 2012;17:46-54. Available at:

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/17/1/46.abstract>.

218. Keskin SK, Msaouel P, Hess KR, et al. Outcomes of Patients with Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Dedifferentiation Treated with Nephrectomy and Systemic Therapies: Comparison between the Cytokine and Targeted Therapy Eras. J Urol 2017;198:530-537. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411072>.

219. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer 2004;101:1545-1551. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378501>.

220. Dutcher JP, Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. Med Oncol 2011;28:1530-1533. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717755>.

221. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol 2012;29:761-767. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298497>.

222. Richey SL, Ng C, Lim ZD, et al. Durable remission of metastatic renal cell carcinoma with gemcitabine and capecitabine after failure of targeted therapy. J Clin Oncol 2011;29:e203-205. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172884>.

223. Tannir NM, Thall PF, Ng CS, et al. A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for metastatic renal cell cancer previously treated with immunotherapy and targeted agents. J Urol 2008;180:867-872; discussion 872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635226>.

224. Stadler WM, Halabi S, Rini B, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008. Cancer 2006;107:1273-1279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909426>.

225. Michaelson MD, McKay RR, Werner L, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2015;121:3435-3443. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058385>.

226. Maiti A, Nemati-Shafae M, Msaouel P, et al. Phase 2 Trial of Capecitabine, Gemcitabine, and Bevacizumab in Sarcomatoid Renal-Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2017. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870517>.

227. A randomized phase II trial of sunitinib/gemcitabine or sunitinib in advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features (Clinical Trial ID: NCT01164228). Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01164228>.

228. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. Urology 2007;70:878-882. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068443>.

229. Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. Mod Pathol 2007;20:914- 920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643096>.

230. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int 2017;120:782-792. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27860149>.



231. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S2-S23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>.
232. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006;176:40- 43; discussion 43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753362>.
233. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007;52:1140-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>.
234. 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;36:1265-1278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895263>.
235. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol* 2007;177:1698-1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437788>.
236. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-1280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082451>.
237. Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011;22:1812-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324953>.
238. 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;186:210-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820>.

239. Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001;19:379-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445855>.

240. Schlesinger-Raab A, Treiber U, Zaak D, et al. Metastatic renal cell carcinoma: results of a population-based study with 25 years follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44:2485-2495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783939>.

241. Roza T, Hakim L, van Poppel H, Joniau S. Bone-targeted therapies for elderly patients with renal cell carcinoma: current and future directions. *Drugs Aging* 2013;30:877-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072355>.

242. 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. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:e95-e100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>.

243. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1744-1748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>.

244. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962-969. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942563>.

245. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*



---

2004;100:2613-2621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>.

246. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125-1132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.