

减瘤性肾切除在转移性肾细胞癌治疗中的地位

王有健^{1,2}, 任海林^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月6日; 录用日期: 2022年6月29日; 发布日期: 2022年7月7日

摘要

减瘤性肾切除(cytoreductive nephrectomy, CN)是指尽可能切除转移性肾细胞癌患者的原发灶。晚期转移性肾癌的治疗目前仍是一大难点, 治疗方案包括全身治疗和全身治疗联合姑息性手术, 减瘤性肾切除主要针对肾肿瘤原发灶的治疗, 选择合适的病例及手术时机, 对于预后具有重要意义和影响。

关键词

转移性肾细胞癌, 减瘤性肾切除, 靶向治疗

The Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma

Youjian Wang^{1,2}, Hailin Ren^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 6th, 2022; accepted: Jun. 29th, 2022; published: Jul. 7th, 2022

Abstract

Cytoreductive nephrectomy (CN) refers to removing the primary lesion of patients with metastatic renal cell carcinoma as far as possible. At present, the treatment of advanced metastatic renal cancer is still a major difficulty, and the treatment plan includes systemic therapy and systemic therapy combined with palliative surgery. Tumor cytoreductive nephrectomy is mainly aimed at the treat-

*通讯作者。

ment of primary renal tumor. The selection of appropriate cases and surgical timing is of great significance and influence on prognosis.

Keywords

Metastatic Renal Cell Carcinoma, Cytoreductive Nephrectomy, Target Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾细胞癌在成人恶性肿瘤的占比达到 2%~3%，是泌尿系肿瘤中最致命的[1]。肾癌的发病率存在着地域的差异，在发达国家呈现快速增长的趋势，而死亡率并没有明显上升态势[2] [3]，据相关数据统计，预计到 2020 年，全球大约有新确诊肾癌患者 43.12 万例，死亡 17.94 万例[4]。目前临床中绝大多数肾癌为散发性病例，有较小部分病例为家族遗传性，占到 2%~3%左右。肾癌在老年人群中发病率更高，50~70 岁为高发年龄段，男性与女性的比例为 1.5:1 [2] [3]。

2. 肾细胞癌的肿瘤生物学特性

肾细胞癌是泌尿系肿瘤中常见的恶性肿瘤，其主要起源于肾小管上皮，因其细胞成分为透明细胞为特点，肾癌病理类型较多，常见的是透明细胞癌，约占 70%~80%。据不完全数据统计，初次确诊肾癌伴有转移病灶的比例大约为 20%~30%左右，其常见的远处转移器官为肺、骨等[5]。肾癌的转移和肿瘤血管形成及癌细胞转移密切相关，因其新生血管能够促使肿瘤生长，通过新生淋巴管引起肿瘤的扩散和转移。肾细胞癌对放疗和化疗并不敏感，可以说是具有一定抗药性的肿瘤，因而在化疗方面的治疗是相当有限的。其耐药性主要表现在以下几方面：① 多药耐药蛋白的表达，在一定程度上与进展期的肾细胞癌具有耐药性有关，在尿路上皮癌的化疗方案中，顺铂是有效的，而在肾癌的化疗中则是不敏感的，进一步说明肾癌的耐药原因不仅仅归咎于耐药蛋白，其与细胞成分有关，甚至存在其他尚未探明之因素。② 免疫原性，主要与肿瘤相关抗原的表达有关，肾细胞癌属于免疫原性肿瘤，其为免疫治疗提供了思路 and 想法；③ 血管生成，肾细胞癌是具有血管性的肿瘤之一，其主要血管诱导生成因子是血管内皮生长因子，肿瘤处于进展期时则表达程度也随之上升，肿瘤血供越丰富，血管内皮生长因子则表达程度越高，同时也表明肾癌的进展与血管形成是密切相关的；④ 其他存在的信号转导通路和细胞周期调控途径，这也在为肾癌的治疗提供线索和治疗靶点。本文将针对减瘤性肾切除在晚期转移性肾癌的治疗中的影响做一综述。

3. 晚期转移性肾癌治疗的诊疗现状

晚期转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)治疗目的在于达到控制疾病进展、延长生存时间和提高生活质量。随着医药技术的飞速发展，出现了新的靶向治疗药物，转移性肾细胞癌的治疗随即迎来了一个新的时代。靶向治疗(targeted therapy, TT)和免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitor, ICI)等的出现，治疗的方式呈现多选择性，并且在一定程度改善了患者的预后及生存获益。现有研究已提示，靶向药物是可以为转移性肾癌患者带来较好疗效的，对于无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的延伸也是有临床数据支持的[6] [7] [8] [9]。当前在大多数医疗中心，针对转移性肾癌的首选治疗还是靶向治疗，

然而, 在靶向和免疫药物的新时期, 减瘤性肾切除尚未因为靶向药物的应用而削弱其历史地位, 手术联合药物治疗其重要性不言而喻, 仍具有选择性。Massari 等[10]的 Meta 分析中应用了 16 项发表的研究, 为减瘤性肾切除术联合全身治疗与单用全身治疗之间的比较提供了较为完整的数据, 并选择了 9 项进行相关亚组分析。逆方差技术应用于风险比(HR)的荟萃分析, 由于数据的内在异质性, 采用了随机效应模型。用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估研究中的偏倚风险, 最终分析结论说明了减瘤性肾切除的治疗作用对患者来说是有效的, 即接受减瘤性肾切除术的患者在总体人群中的生存获益(合并 HR 为 0.48, 95% 可信区间为 0.42~0.56)。在透明细胞和非透明肾细胞癌患者中也观察到了生存优势, 而在脑转移、功能状态差和风险低的患者中没有明显的益处。现在临床权威的肾癌诊治指南中也明确提到, 在转移性肾癌的治疗原则中最高级别的推荐有系统性药物治疗、减瘤性肾切除术联合术后系统性药物治疗, 上述治疗方案需结合患者身体状态在可耐受手术的前提下施行, 实际临床中一部分患者不耐受手术或者拒绝行手术治疗、针对这一部分患者, 系统性药物治疗也可以作为选择之一。最新的国内外指南中也均提出减瘤性肾切除的治疗方案, 是具有一定可选择性的。

4. 减瘤性肾切除的作用和优势

CN 是针对已经发生转移的肾癌行原发灶肾肿瘤切除, 达到降低肿瘤临床分期、减小原发肿瘤的体积, 从而降低患者自身的肿瘤负荷, 有研究表明减少肿瘤体积 75% 以上即有获益较大。为了能够使患者能够获得较好的生存期, 在细胞因子治疗时代应用 CN 仍然值得关注, 但是 CN 是否能使患者在联合靶向及免疫治疗的作用下更好的获益目前仍是争论的热点。减瘤性肾切除对生存期获益的作用机制体现在以下几方面: 降低全身肿瘤负荷; 能够最大程度改善肿瘤所带来的免疫抑制反应; 减少了血管内皮生长因子产生; 手术诱导的慢性代谢性酸中毒对肿瘤微环境的潜在的抑制作用, 从而降低新发转移灶风险。CN 后可以降低肿瘤分期, 尤其是肿瘤负荷的降低, 可以使得细胞因子或靶向药物的使用周期缩短以及治疗的剂量有所降低, 对患者本身带来的毒副作用也会随之减少。由此可以说明, CN 在一定程度上来说是可施行和有效的。CHONTI [11]及 CHOUERI [12]的两项大型回顾性研究中得出一些结论, 对于单药应用的疗效与减瘤性肾切除联合靶向治疗相比并不占优, 其中位生存时间并没有得以增加。再者, CN 范围并没有一个确切的标准, 比如是否切除肿瘤越多, 切除肿瘤负荷比重越大则疗效越佳、其他转移病灶是否切除等问题存在争议。实际上, 目前临床上对 CN 的应用持较为谨慎的态度。尚有文献报道有极少一部分患者行 CN 后出现转移灶的自发减退, 虽然缺乏大样本数据的证据支持, 但值得临床研究进一步探讨。经过严格筛选的患者, 相当一部分接受 CN 后是可以改善机体状态, 使患者能接受辅助性治疗, 并承受相关毒性反应。对于难以控制的伴有副肿瘤综合征患者如反复出血、癌性疼痛等改变, 也能够行 CN 进行姑息性治疗。减瘤性肾切除作为转移性肾细胞癌患者综合治疗的一部分, 同样有一些研究可以提供依据, 在 SWOG(8949) [13]与 EORTC(30947) [14]试验中所得出的结果能在一定程度上说明一些问题, 通过减瘤性肾切除手术可使转移性肾细胞癌患者的总生存期延长, 然而, 对此也有一些研究者提出一些新的问题, 他们的观点是认为患者自身的因素要加以考虑, 因为这将决定 CN 能否在合理的情况下施行, 以及围术期可能出现的并发症, 而且还应该就预后相关的因素, 包括体能状态评分、MSKCC 风险评分、肿瘤负荷量的多少、合并症情况等[15] [16], 选择合适的病例施行 CN。关于减瘤负荷量的多少也有一些回顾性研究, 涉及患者生存获益与肿瘤负荷量的多少也有一些临床研究: Pierorazio 等[17]发现, 通过手术手段把肿瘤负荷量最大化减少 90% 以上, 术后再联合靶向等治疗, 患者的总生存获益是比较明显的; 与此类似的, 全球著名的肿瘤医院克利夫兰诊所在此也做了研究, 说明减瘤性切除联合靶向是值得应用的[18]。手术作为治疗方案的重要性是不可完全取代的, 而未行手术切除的肾癌有效治愈率还是比较低。

5. 减瘤性肾切除的时机选择

肾肿瘤原发病灶术前应充分评估, 明确其能否完整切除是一个十分关键的问题。相关研究表明 CN 后联合靶向治疗所带来的生存获益相对于单药靶向治疗, 其优势是显著的[19]。结合 CARMENA 临床研究, 对于晚期肾细胞癌患者即刻行 CN 应该谨慎选择合适的病例: 身体基本状态尚可, 根据 MSKCC 或 IMDC 评估出风险等级较低的病例, 可以考虑 CN。反之对于基本情况较差、根据 MSKCC 或 IMDC 预后风险评估后提示较高风险级别的病例, 或者肿瘤负荷大和或经穿刺后明确肿瘤组织成分伴有其他如肉瘤样分化, 那么即刻行 CN 并不是较为合理的选择[20]。上述回顾性研究探讨了 CN 对转移性肾癌的生存影响, 表明选择较为合适的病例, CN 是能够使生存获益的。既往在 2011 年的一项回顾性研究中共有 314 例病例符合最终分析标准, 减瘤术组的中位生存期为 19.8 个月, 显著优于非手术组的 9.4 个月。对于身体状态良好、经临床反复评估后预后较好患者是可以考虑施行减瘤性肾切除。关于转移性肾细胞癌预后风险因素评估应根据目前应用最广的 MSKCC 或 IMDC 的标准。当预后风险因素 ≥ 4 项时, 通过施行 CN 并不一定能延长其总生存期, 值得我们注意的是减瘤性肾切除并不适合所有的转移性肾癌患者。合理化选择 CN 是关键, 要慎重考虑与术后生存情况相关的危险因素包括转移灶、原发肿瘤的、肿瘤分级以及肿瘤病理分型等[21]。患者年龄、有无基础疾病合并症等情况, 这在很大程度上会影响患者围术期并发症的出现[22], 应该全面综合评估手术的利弊, 也有学者提出采取肾动脉栓塞, 以避免对正常辅助治疗带来的影响[23]。然而 CN 施行必然要面对不可避免的并发症问题, 术中可因瘤体巨大而无法完整切除、周围脏器的损伤、瘤体破裂、主动脉大血管的损伤导致出血危及生命, 术后出现感染、原发部位复发、输血、原发疾病的加重等等, 患者或许要承受比手术本身更大的风险, 这是得不偿失的, 因而术前要严格筛选合适的病例, 最大化避免并发症的出现。

6. 结语

综上, 转移性肾细胞癌施行 CN 需要结合患者的情况采用个体化方案, 以切除原发肿瘤和减少肿瘤负荷为目的 CN 价值主要体现在生存率和生活质量的提高, 在靶向及免疫时代, 其治疗地位是不言而喻的。结合当前, 仍缺乏多中心大样本数据的临床研究, 尚无较为统一的合理标准化的治疗模式, 这是在未来进一步值得探讨和研究的。严格把握 CN 的指征, 为患者带来最大获益。

参考文献

- [1] Steven, C., *et al.* (2015) Campbell-Walsh Urology. 11th Edition, Elsevier, Amsterdam, 1320-1321.
- [2] Capitanio, U., *et al.* (2019) Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, **75**, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>
- [3] Tahbaz, R., *et al.* (2018) Prevention of Kidney Cancer Incidence and Recurrence: Lifestyle, Medication and Nutrition. *Current Opinion in Urology*, **28**, 62-79. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000454>
- [4] Sung, H., Ferrlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249.
- [5] Flanigan, R.C. and Yonover, P.M. (2001) The Role of Radical Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Urologic Oncology*, **19**, 98-102.
- [6] Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T.E., Demkow, T., *et al.* (2009) Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment with Sorafenib versus Interferon Alfa-2a in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1280-1289. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3342>
- [7] Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., *et al.* (2007) Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **256**, 115-124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
- [8] Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., *et al.* (2008) Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial. *The Lancet*, **372**, 449-456. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)

- [9] Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., *et al.* (2007) Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 2271-2281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>
- [10] Massari, F., Di Nunno, V., Gatto, L., *et al.* (2018) Should CARMENA Really Change Our Attitude toward Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. *Targeted Oncology*, **13**, 705-714. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0601-2>
- [11] Conti, S.L., Thomas, I.C., Hagedorn, J.C., *et al.* (2014) Utilization of Cytoreductive Nephrectomy and Patient Survival in the Targeted Therapy Era. *International Journal of Cancer*, **134**, 2245-2252. <https://doi.org/10.1002/ijc.28553>
- [12] Choueiri, T.K., Xie, W., Kollmannsberger, C., *et al.* (2011) The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy. *Journal of Urology*, **185**, 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.012>
- [13] Flanigan, R.C., Salmon, S.E., Blumenstein, B.A., *et al.* (2001) Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1655-1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003013>
- [14] Mickisch, G.H., Garin, A., van Poppel, H., *et al.* (2001) Radical Nephrectomy plus Interferon-Alfa-Based Immunotherapy Compared with Interferon Alfa Alone in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: A Randomised Trial. *The Lancet*, **358**, 966-970. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06103-7)
- [15] Motzer, R.J., Bukowski, R.M., Figlin, R.A., *et al.* (2008) Prognostic Nomogram for Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer*, **113**, 1552-1558. <https://doi.org/10.1002/cncr.23776>
- [16] Wood, C.G. (2001) Multimodal Approaches in the Management of Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Combining Surgery and Systemic Therapies to Improve Patient Outcome. *Clinical Cancer Research*, **13**, 697s-702s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2109>
- [17] Pierorazio, P.M., McKiernan, J.M., McCann, T.R., *et al.* (2007) Outcome after Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma Is Predicted by Fractional Percentage of Tumour Volume Removed. *BJU International*, **100**, 755-759. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07108.x>
- [18] Barbastefano, J., Garcia, J.A., Elson, P., *et al.* (2010) Association of Percentage of Tumour Burden Removed with Debulking Nephrectomy and Progression Free Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy. *BJU International*, **106**, 1266-1269. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09323.x>
- [19] Hanna, N., Sun, M., Meyer, C.P., *et al.* (2016) Survival Analyses of Patients with Metastatic Renal Cancer Treated with Targeted Therapy with or without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3267-3275. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7931>
- [20] Méjean, A., *et al.* (2018) Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>
- [21] Kutikov, A., Uzzo, R.G., Caraway, A., *et al.* (2010) Use of Systemic Therapy and Factors Affecting Survival for Patients Undergoing Cytoreductive Nephrectomy. *BJU International*, **106**, 218-223. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09079.x>
- [22] Abdollah, F., Sun, M., Thuret, R., *et al.* (2011) Mortality and Morbidity after Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Population-Based Study. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 2988-2996. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1715-2>
- [23] Maxwell, N.J., Saleem Amer, N., Rogers, E., *et al.* (2007) Renal Artery Embolisation in the Palliative Treatment of Renal Carcinoma. *The British Journal of Radiology*, **80**, 96-102. <https://doi.org/10.1259/bjr/31311739>