

减瘤性肾切除术在转移性肾细胞癌治疗中的应用

郑国洋, 张玉石, 李汉忠

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院泌尿外科, 北京 100730

通信作者: 张玉石 电话: 010-69152510, E-mail: zhangyushi@126.com

【摘要】 减瘤性肾切除术在细胞因子治疗时代一度被推荐用于体能状态良好的转移性肾细胞癌的治疗。近年来, 虽然靶向治疗广泛应用, 减瘤性肾切除术仍是转移性肾细胞癌治疗的重要组成部分。随着 CARMENA 和 SURTIME 两项前瞻性研究的发表, 减瘤性肾切除术在转移性肾细胞癌中的应用价值被重新审视。本文重点结合上述两项研究的结果以及相关思考, 对减瘤性肾切除术在转移性肾细胞癌中的应用进展进行综述。

【关键词】 肾细胞癌; 减瘤性肾切除术; 靶向治疗; 预后

【中图分类号】 R737.11; R692.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0601-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.017

Application of Cyto-reductive Nephrectomy in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma

ZHENG Guo-yang, ZHANG Yu-shi, LI Han-zhong

Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Yu-shi Tel: 86-10-69152510, E-mail: zhangyushi@126.com

【Abstract】 In the interferon era, cyto-reductive nephrectomy was recommended for the treatment of patients with good performance status that were diagnosed with metastatic renal cell carcinoma. In recent years, in spite of the wide application of targeted therapy, cyto-reductive nephrectomy is still an important part of the treatment of metastatic renal cell carcinoma. With the publication of two prospective studies, CARMENA and SURTIME, the role of cyto-reductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma should be revalued. Based on the results and related considerations of above two studies, we reviewed recent progress in the application of cyto-reductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma.

【Key words】 renal cell carcinoma; cyto-reductive nephrectomy; targeted therapy; prognosis

Med J PUMCH, 2020,11(5):601-605

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 约 70% 为肾透明细胞癌 (renal clear cell carcinoma, RCCC)^[1], 约占成人恶性肿瘤的 2%~3%^[2]。肾根治性切除术或肾部分切除术是治疗局限性 RCC 的首选方式, 但 25%~40% 的患者术后出现复发或转移。20% 的 RCC 在初诊时即为转移性肾

细胞癌 (metastatic renal cell carcinoma, mRCC)^[3]。减瘤性肾切除术 (cyto-reductive nephrectomy, CN) 曾被推荐用于 mRCC 的治疗, 后因靶向治疗药物的问世为 mRCC 的治疗提供了新的选择, 但 CN 在 mRCC 的治疗中仍占有重要地位。近期随着 CARMENA 和 SURTIME 研究数据的陆续公布, CN 在 mRCC 治疗中

的作用再次引起关注。本文将结合 CARMENA 和 SURTIME 研究结果, 梳理和总结 CN 在 mRCC 治疗中的作用, 以期对 mRCC 患者的救治提供借鉴。

1 细胞因子时代减瘤性肾切除术的应用

CN 可切除原发灶、减少肿瘤负荷、缓解肿瘤相关的症状和体征, 有助于延长 mRCC 患者的生存期。在细胞因子治疗时代, 研究发现 CN 联合干扰素 (interferon, IFN) α 治疗可以改善 mRCC 患者预后^[4-5], 总生存期 (overall survival, OS) 比单用细胞因子治疗延长 5.8 个月^[6]。因此行 CN 治疗的 mRCC 患者比率逐渐增加, 从 1993 年的 29% 上升至 2004 年的 39%^[7]。

SWOG8949 研究纳入 241 例 mRCC 患者, 并分为 CN 联合 IFN 组 (120 例) 和单用 IFN 组 (121 例), 结果显示 CN 联合 IFN 组中位 OS 为 11.1 个月, 单用 IFN 组为 8.1 个月 ($P=0.05$), 但该研究存在研究对象分组不平衡性, 行 CN 治疗者具有更好的美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分, 可能导致联合治疗组患者有更好的生存预后^[4]。另一项研究 (EORTC30947) 比较了 42 例 CN 联合 IFN 治疗和 43 例单纯 IFN 治疗的 mRCC 患者临床预后^[5], 结果显示两组 OS 分别为 17 个月和 7 个月, 与单纯 IFN 组比较, 联合治疗组的死亡风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.54 (95% CI: 0.31~0.94), 提示 CN 能改善患者预后、延长生存期。Flanigan 等^[6]于 2004 年发表了对上述两个研究的联合分析结果, 结果表明 CN 联合 IFN 治疗的患者中位 OS 较单用 IFN 者延长 (13.6 个月比 7.8 个月, HR=0.69, 95% CI: 0.55~0.87), 调整 ECOG 体能状态后结果显示, CN 联合 IFN 治疗能为患者带来生存获益。因此在细胞因子时代, CN 被推荐为 ECOG 体能状态评分 0~1 分的 mRCC 患者的标准治疗方案。但 CN 术后并发症如疼痛、肾功能不全、感染等也会给患者带来负面影响。

2 靶向治疗时代减瘤性肾切除术的应用

2005 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准索拉非尼用于晚期 mRCC 的治疗, 开启了其靶向治疗时代。目前获得美国 FDA 批准用于晚期 RCC 的靶向药物类型主要有: 血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth

factor receptor, VEGFR) 的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) (如索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼等)、VEGF 通路单克隆抗体 (如贝伐珠)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制剂 (如依维莫司、替西罗莫司等)^[8]。虽然靶向治疗被推荐用于晚期 RCC 的一线治疗, 但 CN 在其中仍占有重要地位, 被推荐用于 ECOG 体能状态良好、低危、寡转移的晚期 RCC 的治疗。

回顾性研究显示, CN 联合 VEGFR-TKI 治疗晚期 RCC 的生存获益优于单纯靶向治疗^[9-11]。Hanna 等^[11]对美国国家癌症数据库 2006 至 2013 年 RCC 患者的资料分析表明, 接受 CN 治疗的 mRCC 患者约为 35%, 此类患者比未手术 (靶向治疗) 患者更年轻、肿瘤分期偏低、ECOG 体能状态更好, 该分析显示 CN 可降低靶向治疗的 mRCC 患者的死亡风险。Heng 等^[12]回顾性分析 1658 例靶向治疗的 mRCC 患者临床资料, 其中 982 例行 CN、676 未行 CN (单纯靶向治疗), 在校正患者 ECOG 体能状态、国际转移性肾细胞癌数据库联盟 (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) 预后评分后结果显示, CN 治疗组患者的死亡风险更低 (HR = 0.60, 95% CI: 0.52~0.69), 中位 OS 更长 (20.6 个月比 9.5 个月, $P<0.0001$)。尽管上述回顾性研究认为 CN 能改善 mRCC 患者生存期, 但缺乏相关的 I 类等级证据的支持, 且行 CN 的患者往往在 ECOG 体能状态、转移灶数量、预后风险等方面优于未手术者, 存在选择偏倚, 加之术后并发症可能会推迟靶向治疗的时机^[13], CN 在晚期 RCC 治疗中的作用仍存在争议。

预后模型广泛用于晚期 RCC 靶向治疗的预后评估, 可通过不同的危险分层指导 mRCC 治疗策略的选择。2002 版纪念斯隆凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) 分类系统包括 5 个危险因素: Karnofsky 状态评分 < 80%、血乳酸脱氢酶水平 > 1.5 倍正常上限、血红蛋白低于正常值下限、血钙 > 2.5 mmol/L、确诊至全身治疗的时间 < 1 年, 将具有 0 个、1~2 个、3~5 个危险因素的 mRCC 患者分为低危、中危、高危 3 组, MSKCC 分层的危险程度越高, mRCC 患者靶向治疗的生存预后越差^[14]。IMDC 评分系统与 MSKCC 分类系统类似, 沿用 MSKCC 中的 4 个危险因素 (Karnofsky 状态评分、血红蛋白、血钙、确诊至全身治疗的时间), 增加中性粒细胞计数 > 正常值上限、血小板计数 > 正常

值上限,共6个危险因素用于mRCC患者危险分层,将具有0个、1~2个、3个及以上危险因素的mRCC患者分为低危、中危和高危组,危险程度越高患者预后越差^[15]。

3 CARMENA 研究和 SURTIME 研究概述

CARMENA 研究是一项前瞻性、多中心、非盲、非劣效性、随机对照研究,旨在比较CN联合靶向治疗和单纯靶向治疗对mRCC的治疗效果^[16]。该研究纳入450例适合CN或靶向治疗、无脑转移、ECOG体能状态评分0~1分、既往未接受全身治疗的mRCC患者,并进行随机分组,226例拟在CN术后3~6周给予舒尼替尼治疗(最终16例未接受手术,40例未靶向治疗),另外224例单纯舒尼替尼治疗(最终11例未靶向治疗,38例靶向治疗后仍接受了CN),舒尼替尼剂量为50 mg/d,连续用药4周停药2周为1个周期,直至病变进展或患者死亡。CN联合舒尼替尼组MSKCC评分为中危和高危的患者分别为55.6%和44.4%,单纯舒尼替尼组分别为58.5%和41.5%,中位肿瘤直径分别为8.6 cm和8.8 cm,转移灶数量均为2(1~5)。意向治疗分析(intention to treat analysis, ITT)显示,与单纯舒尼替尼组患者比较,CN联合舒尼替尼组中位OS无明显延长(13.9比18.9个月, $HR=0.89$, 95% CI: 0.71~1.10),非劣效性结论成立,即单纯舒尼替尼治疗mRCC的疗效非劣于CN联合舒尼替尼治疗;符合方案分析(per-protocol analysis, PP)显示,单纯舒尼替尼组MSKCC中危、高危患者的中位OS分别为23.4、13.3个月,CN联合舒尼替尼组分别为19.0个月($HR=0.92$, 95% CI: 0.60~1.24)、10.2个月($HR=0.86$, 95% CI: 0.62~1.17);单纯舒尼替尼的患者临床获益率(47.9%比36.6%, $P=0.02$)、靶向治疗耐受时间(8.5个月比6.7个月, $P=0.04$)均优于CN联合舒尼替尼治疗者,但客观缓解率(objective response rate, ORR)和中位无进展生存期(progression free survival, PFS)无统计学差异(29.1%比27.4%, 8.3个月比7.2个月);安全性方面,单纯舒尼替尼组的G3/G4不良反应发生率高于CN联合舒尼替尼组(42.7%比32.8%, $P=0.04$)。提示,单纯舒尼替尼治疗mRCC的疗效仍非劣于CN联合舒尼替尼。

SURTIME 研究是一项前瞻性、多中心、非盲、随机对照研究,探讨CN的应用时机^[17]。该研究入选99例既往未接受治疗、ECOG体能状态评分0~1

的mRCC患者,随机分为推迟手术组49例、立即手术组50例。推迟手术组患者接受舒尼替尼治疗3个周期后行CN,术后4周继续靶向治疗;立即手术组患者CN术后4周给予舒尼替尼治疗;两组舒尼替尼剂量均为50 mg/d,连续用药4周后停药2周为1个周期,至疾病进展或患者死亡。推迟手术组49例患者中有40例完成了术前3个周期的舒尼替尼治疗,其中34例患者肿瘤体积不同程度缩小(中位值13.8%),11例获得部分缓解,14例出现疾病进展,最终有34例接受CN,其中26例术后继续舒尼替尼治疗,术后死亡1例,余7例不再适合靶向治疗。立即手术组50例患者中4例未行CN治疗,46例接受了CN,其中40例术后给予舒尼替尼治疗,2例CN术后死亡,4例不再适合靶向治疗。

ITT分析显示,推迟手术组和立即手术组28周无进展生存率分别是43%和42%,无统计学差异($HR=0.88$, 95% CI: 0.56~1.37, $P=0.57$);与立即手术组比较,推迟手术组中位OS延长(32.4个月比15.0个月, $HR=0.57$, 95% CI: 0.34~0.95, $P=0.03$)。PP分析显示,推迟手术组中位OS仍优于立即手术组,但差异无统计学意义。此外,研究结果亦显示,推迟手术组术前已出现疾病进展的患者以及立即手术组术后16周内出现疾病进展的患者,生存预后均较差;推迟手术组和立即手术组患者手术并发症发生率无显著差异(53%比52%)。此研究结果提示舒尼替尼治疗后再接受CN治疗的获益似乎优于立即行CN治疗。

4 关于 CARMENA 研究和 SURTIME 研究的讨论和思考

CARMENA 研究和 SURTIME 研究均属于前瞻性随机对照研究,重新审视了CN在mRCC患者治疗中的地位,证据等级和参考价值较高,但需客观全面地进行讨论和评价。

CARMENA 研究样本量较大,与既往回顾性研究认为的CN能改善mRCC患者预后的观点不同,其认为对于MSKCC中危和高危患者,单纯舒尼替尼治疗的疗效非劣于CN联合舒尼替尼。原因可能是回顾性研究存在不可避免的患者选择偏倚,纳入分析的手术患者比未手术患者具备更有利的预后影响因素,导致手术组患者显示出更好的生存预后^[12]。CARMENA 研究亦指出,对于体能状态更差、转移灶更多、肿瘤负荷更大的MSKCC评分高危患者来说,该研究的非

劣性结论也许被低估,该群体接受单纯靶向药物的治疗效果可能优于CN联合靶向治疗。CN治疗及术后并发症势必会推迟靶向治疗的开始时间,甚至有患者术后在开始靶向治疗前已死亡,从而者错过应用靶向治疗获益的最佳时机,因此,CN可能会产生负面效应^[18]。

但CARMENA研究并不能完全否定CN的治疗价值。该研究对象仅限于MSKCC评分中危和高危的患者,且约50%属于高危,而该群体不属于接受CN治疗的最佳人群,可能限制了CN对生存预后的影响力。CARMENA研究亦指出,部分mRCC患者的肿瘤原发灶非常小,CN的优势在该类患者中可能得不到充分体现,从而低估了其临床价值。由于CARMENA研究未纳入MSKCC评分低危的患者,其结论可能也不适用于此类人群。参考既往的回顾性研究,MSKCC评分低危的mRCC患者可能从CN治疗中获益。值得注意的是,CARMENA研究中单纯舒尼替尼组有部分患者最终行CN治疗,也反映CN在mRCC患者的治疗策略中仍占有重要地位。

SURTIME研究结果提示在舒尼替尼治疗后行推迟的CN是安全的,生存获益可能优于立即行CN治疗,但仍有待确定。该研究对象大多为MSKCC评分中危患者,且样本量较小,研究完成度并不理想,影响其结论的可靠性。有研究认为,术前给予舒尼替尼靶向治疗可缩小肿瘤原发灶,使肿瘤可更完整地切除,且可提高手术切除率,使一些原本不可被手术切除的患者获得手术减瘤机会,因此能给CN手术创造有利条件^[19-20]。SURTIME研究提出可将术前舒尼替尼治疗的效果作为一项预后评价指标,术前舒尼替尼治疗后仍发生疾病进展的患者即使行CN治疗,通常也预后不佳。

2019年欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology,EAU)诊治指南将上述两项前瞻性研究纳入参考,通过危险分层从而指导mRCC患者的治疗,结果显示MSKCC评分高危患者不推荐行CN;无症状、可接受靶向治疗且MSKCC评分中危患者亦不推荐行CN;舒尼替尼靶向治疗后病情稳定或转移灶微小的MSKCC评分中危患者,可考虑行推迟的CN;对于体能状态良好、不接受靶向治疗的患者,推荐立即行CN;对于寡转移者,若转移灶能切除,可立即行CN。

另外值得一提的是,EAU诊治指南对免疫治疗在mRCC治疗中的地位亦给出新的推荐。自2010年以来,多项研究表明,以程序性死亡受体1(programmed death receptor-1,PD-1)制剂为代表的免疫检查点抑制剂在mRCC的治疗中显示出令人振奋的效果^[21]。Motzer等^[22]于2015年发表于*N Engl J Med*的Ⅲ期临床研究对比了纳武单抗抗体和依维莫司对病情仍有进展的mRCC的治疗效果,结果显示纳武单抗抗体治疗组患者的中位OS优于依维莫司组(25个月比19.6个月,HR=0.73,95%CI:0.57~0.93,P=0.002),其治疗的安全性也优于依维莫司。2017年欧洲肿瘤医学协会会议公布了CheckMate214临床研究,比较了纳武单抗抗体联合伊匹单抗抗体治疗与舒尼替尼靶向治疗用于mRCC一线治疗的效果,结果显示对未经任何治疗的IMDC评分中危和高危的mRCC患者,应用纳武单抗抗体联合伊匹单抗抗体治疗的生存获益优于舒尼替尼^[23]。故2018年EAU诊治指南将其推荐为mRCC的一线治疗。随着免疫治疗技术的进一步成熟,其在mRCC治疗中的地位将得到进一步提高。

5 小结

mRCC治疗在历经了细胞因子时代、靶向治疗时代,正在逐步进入免疫治疗时代,CN在mRCC治疗中的作用也逐渐发生变化。在细胞因子时代,CN曾被推荐用于mRCC的一线治疗;在靶向治疗时代,CN被推荐用于ECOG体能状态良好、低危、寡转移的晚期RCC的治疗。随着CARMENA研究和SURTIME研究的发表,CN在mRCC治疗中的作用可能需被重新审视。根据上述两项研究,学者们主张对患者进行危险分层,结合MSKCC评分、是否可接受靶向治疗以及患者体能状态、转移情况进行综合评估,选择适合的治疗方案,而CN在其中仍是重要的治疗策略之一。随着免疫治疗时代的来临,mRCC的治疗尚无通用的万全之策,应避免“一刀切”式的完全肯定或否定,从患者的实际情况出发,进行个体化、精准化治疗。CN在其中的应用价值亦有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69: 7-34.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63: 11-30.
- [3] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2019, 75: 74-84.

- [4] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1655-1659.
- [5] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2001, 358: 966-970.
- [6] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis [J]. *J Urol*, 2004, 171: 1071-1076.
- [7] Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134: 2245-2252.
- [8] 盛锡楠, 郭军. 晚期肾癌: 治疗进展及展望 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 2: 148-151.
- [9] García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis [J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59: 2-9.
- [10] Bex A, Ljungberg B, van Poppel H, et al. The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016 [J]. *Eur Urol*, 2016, 70: 901-905.
- [11] Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of Patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: A National Cancer Data Base Study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3267-3275.
- [12] Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [J]. *Eur Urol*, 2014, 66: 704-710.
- [13] Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy [J]. *BJU Int*, 2010, 106: 218-223.
- [14] 郑克文, 李汉忠, 李永强. 转移性肾癌靶向药物治疗的预后因素和相关模型 [J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36: 450-453.
- [15] Heng DY, Xie WL, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 141-148.
- [16] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 417-427.
- [17] Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib; The SURTIME Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 164-170.
- [18] Silberstein JL, Adamy A, Maschino AC, et al. Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) [J]. *BJU Int*, 2012, 110: 1276-1282.
- [19] Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery [J]. *J Urol*, 2012, 187: 1548-1554.
- [20] Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced non-metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2014, 66: 874-880.
- [21] 郑国洋, 李汉忠, 张玉石. PD-1/PD-L1 通路相关的肾癌免疫治疗研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97: 958-960.
- [22] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1803-1813.
- [23] Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer [J]. *Eur Urol*, 2018, 73: 311-315.

(收稿日期: 2019-07-02)