

1. 分期(根據 American Joint Committee on Cancer, AJCC 8th ed., 2017)

T 原發腫瘤

Tx 無法評估原發腫瘤

T0 無證據顯示原發腫瘤存在

T1 腫瘤最大徑 $\leq 7\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T1a 腫瘤最大徑 $\leq 4\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T1b 腫瘤最大徑 $> 4\text{cm}$ 但 $\leq 7\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T2 腫瘤最大徑 $> 7\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T2a 腫瘤最大徑 $> 7\text{cm}$ 但 $\leq 10\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T2b 腫瘤最大徑 $> 10\text{cm}$, 且侷限於腎臟

T3 腫瘤侵犯至大血管或腎臟周圍組織, 但並未至同側腎上腺或者超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia)

T3a 腫瘤侵犯腎靜脈或其分支的腎段靜脈, 或腎盂腎盞集尿系統(pelviccalyceal system), 或腎周圍或腎實質脂肪, 但是未超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia)

T3b 腫瘤侵犯下腔靜脈內但不超過橫膈膜

T3c 腫瘤侵犯下腔靜脈內且延伸至橫膈膜之上, 或侵犯下腔靜脈管壁

T4 腫瘤侵犯超出腎周圍筋膜(Gerota's fascia), 包括延伸直接至同側腎上腺

N 區域淋巴結侵犯

Nx 無法評估是否有區域淋巴結侵犯

N0 有區域淋巴結侵犯

N1 有區域淋巴結侵犯

M 遠端轉移

M0 無遠端轉移

M1 有遠端轉移

根據 TNM 定義腎細胞癌的癌症分期

癌症分期	T	N	M
第一期	T1	N0	M0
第二期	T2	N0	M0
第三期	T1-T2	N1	M0
	T3	Nx, N0-N1	M0
第四期	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

2. 治療建議

a. 第一期

(1) T1aN0M0

- (a) 部分腎臟切除手術 (較建議之選項)
- (b) 根治性腎臟切除手術 (若部分腎臟切除手術不可行或者腫瘤位置不適合做部分腎臟切除手術)
- (c) 冷凍治療或射頻燒灼治療 (特定病人，尤其手術及麻醉風險大不適合做腎切除手術時)
- (d) 主動監測 (特定病人)

(2) T1bN0M0

- (a) 部分腎臟切除手術
- (b) 根治性腎臟切除手術
- (c) 冷凍治療或射頻燒灼治療 (特定病人，尤其手術及麻醉風險大不適合做腎切除手術時)
- (d) 主動監測 (特定病人)

→第一期病人無論 T1a or T1b，術後均建議追蹤

*關於 cT1b 腎細胞癌做冷凍治療的結果:

根據 2017 European urology 的研究[1]，回溯性配對分群分析比較經皮或腹腔鏡冷凍治療及達文西機械手臂部分腎切除手術的結果顯示，雖然冷凍治療相對於部分腎切除手術有較高的局部復發率(23% vs 0%, $P = 0.019$)，但癌症死亡率及整體死亡率則並無統計上的顯著差異。此外，雖然未達統計上之顯著差異，冷凍治療相對於部分腎切除手術有較低的手術併發症比率 (23% vs 42%; $p=0.10$)，因此冷凍治療在 cT1b 腎細胞癌病人仍有其治療角色。

b. 第二期

- (a) 根治性腎臟切除手術
- (b) 部分腎臟切除手術醫師判斷可完全切除之選擇性病人

→第二期術後建議定期追蹤

c. 第三期

- (c) 根治性腎臟切除手術
- (d) 部分腎臟切除手術(特定病人)

→若術後病理報告顯示腫瘤為亮細胞，術後可考慮

- (a) 其他正在臨床試驗中的輔助性治療
- (b) 追蹤
- (c) 輔助性 sunitinib 治療一年 (Category 3) (亦即不建議)

→若術後病理報告顯示腫瘤為非亮細胞，建議追蹤

*關於做根治性腎臟切除手術後輔助性治療：根據 2016 年 New England Journal of Medicine 的 S-TRAC trial [2]，若病人為亮細胞腎細胞癌，且接受完根治性腎臟切除手術後符合以下高復發危險條件(pT3N0G2-4, pT4N0, or pN1)，病人若輔助性 sunitinib 治療一年，相較於服用安慰劑，有無病存活時間(Disease Free Survival, DFS)的好處(median DFS 6.8 vs 5.6 month)

d. 第四期(初步處理)

- (a) 原發腫瘤可手術切除：先做診斷性病理切片檢查之後
 - (1) 細胞減積腎臟切除手術(特定病人)
 - (2) 全身性治療(尤其亮細胞型腎細胞癌且 poor risk 的病人)
- (b) 原發腫瘤手術無法切除：診斷性病理切片檢查之後做全身性治療

*關於細胞減積腎臟切除手術：

1. 根據 2018 年 New England Journal of Medicine 的 CARMENA trial [3]，將轉移性亮細胞型腎細胞癌符合 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) intermediate/poor risk 的病人分為兩群：第一組直接接受 sunitinib 治療而不做手術；第二組做細胞減積腎臟切除手術後接受 sunitinib 治療。在追蹤 50.9 個月後，第一組的病人其存活率(overall survival, OS)顯示出並不比第二組病人差(non-inferior)的狀況，因此細胞減積腎臟切除手術的定位尚待商榷。
2. 目前的共識，細胞減積腎臟切除手術不適用於 IMDC (International mRCC Database Consortium)分群為 poor risk,原發腎臟腫瘤體積小但轉移腫瘤體積大的病人。

e. 第四期(原發腫瘤切除後，復發或無法切除)的治療

- (1) 病理為亮細胞之第一線治療
 - (a) 臨床試驗
 - (b) 根據 IMDC (International mRCC Database Consortium)標準做分群之治療：
 - Favorable risk:

較建議	Axitinib + Pembrolizumab Pazopanib Sunitinib
其他建議	Ipilimumab + Nivolumab Cabozantinib (category 2B) Axitinib + Avelumab
特殊情形適用	主動監測 Axitinib (category 2B) High dose IL-2

Intermediate/Poor risk

較建議	Ipilimumab + Nivolumab (category 1) Axitinib + Pembrolizumab (category 1) Cabozantinib
其他建議	Pazopanib Sunitinib Axitinib + Avelumab
特殊情形適用	Axitinib (category 2B) High dose IL-2 Temsitrolimus

(c) 針對少量轉移做轉移部位切除手術或身體立體定位放射治療或射頻燒灼治療

(d) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

(2) 病理為亮細胞之第二線後續治療

(a) 臨床試驗

(b)

較建議	Cabozantinib (category 1) Nivolumab (category 1) Ipilimumab + Nivolumab
其他建議	Axitinib (category 1) Lenvatinib + Everolimus (category 1) Axitinib + Pembrolizumab Everolimus Pazopanib Sunitinib Axitinib + Avelumab (category 3) (亦即不建議)

特殊情形適用	Bevacizumab or Biosimilar (category 2B) Sorafenib (category 2B) High dose IL-2 (特定病人, category 2B) Temsirrolimus (category 2B)
--------	---

(c) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

(2) 病理為非亮細胞

(a) 臨床試驗(較建議)

(b)

較建議	Sunitinib
其他建議	Cabozantinib Everolimus
特殊情形適用	Axitinib Bevacizumab or Biosimilar Erlotinib Lenvatinib + Everolimus Nivolumab Pazopanib Bevacizumab or Biosimilar + Erlotinib (特定病人, 乳突腎細胞癌包含遺傳性平滑肌瘤腎細胞癌 HLRCC) Bevacizumab or Biosimilar + Everolimus Temsirrolimus (預後差危險群 Category 1 ;其他危險群 Category 2A)

(b) 針對少量轉移做轉移部位切除手術或身體立體定位放射治療或射頻燒灼治療

(c) 最佳支持性療法(Best supportive care)(必須)

*關於進展腎細胞癌(Advanced renal cell carcinoma)的臨床試驗，目前以不同機轉的藥物合併治療為主，可有效提升無惡化存活期 Progression free survival (PFS)，客觀反應率(Objective Response Rate, ORR)，甚至部分研究亦證實對整體存活期 Overall survival (OS)的延長有幫助。

以下整理四篇合併治療第三期臨床試驗結果，其中三篇為 2018-2019 年發表於新英格蘭醫學雜誌(New England Journal of Medicine)的第三期臨床試驗[4-6]，此三種合併治療的藥物均已被放入 2020 年 NCCN 治療指引中，另外一篇則為 2019 年發表在柳葉刀雜誌(Lancet)的第三期臨床試驗[7]，比較如下：

研究名稱	CheckMate 214 (Phase 3, 2018)	JAVELIN Renal 101 (Phase 3, 2019)	Keynote 426 (Phase 3, 2019)	IMmotion151 (Phase 3, 2019)
病人篩選條件	1. 未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC) 2. IMDC Intermediate and Poor risk	未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC)	未經治療的亮細胞型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell type advanced RCC)	未經治療的亮細胞或肉瘤型態進展腎細胞癌(Untreated clear cell or sarcomatoid type advanced RCC)
病人分組	1. Nivolumab (IO)+ Ipilimumab (IO) (N=425) 2. Sunitinib (N=422)	1. Avelumab(IO) + Axitinib (TKI) Overall (N=442) PD-L1 + (N=270) 2. Sunitinib Overall (N=444) PD-L1 + (N=290)	1. Pembrolizumab (IO) + Axitinib (TKI) (N=432) 2. Sunitinib (N=429)	1. Atezolizumab (IO) + Bevacizumab (VEGF inhibitor) (N=454) 2. Sunitinib (N=461)
追蹤時間(月)	25.2	Overall: 12.0 vs 11.5 PD-L1: 11.6 vs 10.7	12.8	24
整體存活期 Overall survival (OS) (month)	NR vs 26.0 months (HR 0.63, P<0.001) 整體存活率 Overall survival rate 12 months: 80% vs 72% 18 months: 75% vs 60%	整體死亡率 All cause mortality rate Overall: 14.3% vs 16.9% (HR 0.78, P=0.14) PD-L1+: 13.7% vs 15.2% (HR 0.82, P=0.38) <u>(無法延長整體存活期)</u>	NR vs NR (HR 0.53, P<0.0001) 整體存活率 Overall survival rate 12 months: 89.9% vs 78.3% 18 months: 82.3% vs 72.1%	整體存活率 24-mo: 63% vs. 60% (HR 0.93; 0.76 to 1.14; p = 0.4751) (無法延長整體存活期)
無惡化存活期 Progression free survival	11.6 vs 8.4 (HR 0.82, P=0.03)	Overall: 13.8 vs 8.4 (HR 0.69,	15.1 vs 11.1 (HR 0.69, P<0.001)	Overall: 11.2 vs. 8.4 (HR 0.83,

(PFS) (month)		P<0.001) PD-L1+: 13.8 vs 7.2 (HR 0.61, P<0.001)		p = 0.0219) PD-L1+: 11.2 vs. 7.7 (HR 0.74, P = 0.0217)
客觀反應率 Objective response rate (ORR)	42% vs 27% (P<0.001)	Overall: 51.4% vs 25.7% (Odds ratio 3.10; 95% CI, 2.30 to 4.15). PD-L1+: 55.2% vs 25.5% (Odds ratio 3.73; 95% CI, 2.53 to 5.37)	59.3% vs 35.7% (P<0.001)	Overall: 37% vs 33% PD-L1+: 43% vs. 35%
完全反應率 Complete response rate (CR)	9% vs 1% (P<0.001)	Overall: 3.4% vs 1.8% PD-L1+: 4.4% vs 2.1%	5.8% vs 1.9%	Overall: 5% vs 2% PD-L1+: 9% vs. 4%
不良反應事件 Adverse event Any grade Grade ≥ 3	93% vs 97% 46% vs 63%	99.5% vs 99.3% 71.2% vs 71.5%	98.4% vs 99.5% 75.8% vs 70.6%	91% vs 96% 40% vs. 54%

備註：

1. MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)預後指標：

- 從診斷到轉移小於一年
- Karnofsky 體能狀態 < 80%
- 矯正後血中鈣離子濃度大於 10mg/dL (2.5 mmol/L)
- 血中血紅素濃度小於正常值下限
- 血中乳酸脫氫酶(LDH)濃度大於 1.5 倍正常值上限

Favorable risk: 符合 0 項

Intermediate risk: 符合 1-2 項

Poor risk: 符合 3-5 項

2. IMDC (International mRCC Database Consortium)預後指標：

- a. 從診斷到轉移小於一年
- b. Karnofsky 體能狀態 < 80%
- c. 矯正後血中鈣離子濃度大於 10mg/dL (2.5 mmol/L)
- d. 血中血紅素濃度小於正常值下限
- e. 血中嗜中性球濃度大於正常值上限
- f. 血中血小板濃度大於大於正常值上限

Favorable risk: 符合 0 項

Intermediate risk: 符合 1-2 項

Poor risk: 符合 3-6 項

參考文獻

- 1. Caputo, P.A., et al., *Cryoablation versus Partial Nephrectomy for Clinical T1b Renal Tumors: A Matched Group Comparative Analysis*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 111-117.
- 2. Ravaud, A., et al., *Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy*. N Engl J Med, 2016. **375**(23): p. 2246-2254.
- 3. Mejean, A., et al., *Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **379**(5): p. 417-427.
- 4. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **378**(14): p. 1277-1290.
- 5. Motzer, R.J., et al., *Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(12): p. 1103-1115.
- 6. Rini, B.I., et al., *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(12): p. 1116-1127.
- 7. Rini, B.I., et al., *Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet, 2019. **393**(10189): p. 2404-2415.
- 8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
- 9. NCCN Guidelines Version 2.2020 Kidney Cancer