

局部进展性肾癌术后靶向治疗的研究进展

陈朝虎,姚志强,汉大黎,张向向,吴昊,曹金龙,李攀,田俊强
(兰州大学第二医院,甘肃省泌尿系统疾病重点实验室,甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心,甘肃兰州 730030)

摘要:靶向治疗作为一种新型治疗模式,在肾癌的姑息性治疗和术前辅助治疗方面均获得了显著的疗效,因此人们对其填补局部进展性肾癌术后辅助治疗的空白给予了新的期望。本文对局部进展性肾癌的特点及靶向药物的相关作用机制作简要介绍,并通过比较分析相关临床试验差异,找出影响靶向药物术后辅助治疗疗效的可能因素,进而探讨靶向药物用于局部进展性肾癌术后辅助治疗的价值和前景。

关键词:局部进展性肾癌;靶向药物

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)06-0450-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.06.A010

Progress of Targeted Therapy for Locally Advanced Renal Cell Carcinoma

CHEN Chao-hu, YAO Zhi-qiang, HAN Da-li, ZHANG Xiang-xiang, WU Hao, CAO Jin-long, LI Pan, TIAN Jun-qiang

(The Second Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Key Laboratory of Urinary Tract Diseases, Clinical Medicine Center of Urinary Tract Diseases, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Targeted therapy, as a novel treatment modality, has achieved significant progress in both palliative and preoperative adjuvant treatment of renal cell carcinoma(RCC), new expectations have been given for its application in postoperative adjuvant treatment of locally advanced RCC. This article briefly introduces the characteristics of locally advanced RCC and the mechanism of targeted drugs, and analyzes the factors affecting the efficacy of targeted-drugs in postoperative adjuvant therapy from relevant clinical trials. The value and prospects of targeted drugs in postoperative therapy for locally advanced RCC are also discussed.

Key words: locally advanced renal cell carcinoma; targeted drugs

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是常见的泌尿系恶性肿瘤,又称肾腺癌,简称肾癌,占泌尿系肿瘤的第2位,且发病率逐年增长。约70%的患者就诊时为局限性肾癌或局部进展性肾癌,通过手术可以取得良好的疗效,然而其中约30%患者在术后3年内出现复发或转移^[1]。因此找寻有效的术后辅助药物以降低肾癌术后进展风险是临床亟需解决的问题。自索拉菲尼获得美国食品药品监督管理局(food and

drug administration, FDA) 批准用于治疗转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)以来,靶向药物取得了飞速发展,从根本上改变了mRCC的治疗前景,成为治疗RCC的新策略。靶向药物与传统的放化疗及细胞因子治疗相比,能有效延长mRCC的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[2],提高患者的生活质量。而索拉菲尼、舒尼替尼等分子靶向药物的术前应用,可减少肿瘤负荷并降低肿瘤的侵袭性,为手术治疗创造条件。目前,在靶向药物用于局部进展性肾癌的术前治疗已达成一致的背景下^[3],局部进展性肾癌的术后靶向治疗格外引人注目,相关的临床试验已在

收稿日期:2019-03-08;修回日期:2019-04-11

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2017-10);萃英科技创新项目(CY2017-BJ16);兰州市城关区科技局科技攻关项目(2017KJGG0052)

通信作者:田俊强, E-mail: tjq007263@sina.com

开展之中。

1 局部进展性肾癌的特点

1.1 临床分期、病理类型

局部进展性肾癌是指伴有区域淋巴结转移和(或)肾静脉瘤栓和(或)下腔静脉瘤栓和(或)肾上腺转移或肿瘤侵及肾周脂肪组织和(或)肾窦脂肪组织(但未超过肾周筋膜),而无远处转移的肾癌。依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的TNM分期系统,局部进展性肾癌的TNM分期为 $T_{1-3}N_1M_0$ 和 $T_3N_0M_0$,临床分期为Ⅲ期,既往称局部晚期肾癌。最新的WTO肾癌病理分类包含了40多种肾细胞癌,常见的病理学类型有:肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、嫌色细胞癌和集合管癌等^[4],病理类型对治疗方案的选择有着十分重要的指导作用。

1.2 高危因素预测模型

比较经典的模型有:肾癌预后多因素评分系统(Staging、Size、Lymph、Grade、Necrosis, SSIGN)和加利福尼亚大学洛杉矶分校整合分期系统(University of California, Los Angeles Integrated Staging System, UISS)。SSIGN是梅奥临床中心(Mayo Clinic)研究制定的用于预测非转移性肾透明细胞癌术后进展风险的评分模型,主要从肿瘤分期(staging)、肿瘤大小(size)、局部淋巴结转移(lymph)、核分级(grade)及肿瘤组织坏死(necrosis)这五个方面进行评价,评分大于6分属于高危肾癌,术后进展的风险高。UISS在TNM分期的基础上,整合了Fuhrman分级、体能状况评分等肾癌进展相关的独立因素,较TNM分期能更好地提示患者的预后情况。UISS共分为5个级别,其中3到5级属于高危组,其远期生存率远低于中低危组。此外,还有分别用于预测肾癌和肾透明细胞癌5年无瘤生存可能性的诺摩图(POSTOPERATIVE PROGNOSTIC NOMOGRAM FOR RENAL CELL CARCINOMA)和(NOMOGRAM FOR RECURRENCE OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA),以及Kattan风险模型、Cindolo、Yaycioglu模型和Leibovich风险模型。

1.3 相关的基因变异、肿瘤标志物

遗传因素在肾癌的发生中起着重要的作用,约

2%~3%的肾癌患者具有家族遗传性^[5,6],VHL综合征相关基因尤具代表性,约40%~50%的肾癌患者是VHL变异基因的携带者^[7]。除了VHL基因的突变,mTOR信号通路相关基因的改变以及PBRM1、BAP1和SETD2相关染色质状态的变化也参与了肾癌的形成。此外,肾癌的预后也与基因的突变有关,如MIR21基因的过表达、抑癌基因PTEN的低表达可促进细胞的增殖和侵袭;而肾癌组织中高表达的GRB10、MALAT1、LncRNA SPRY4-IT1、LncRNA bx649059等^[8]基因表达下调后可显著抑制肾癌细胞株的增殖、迁移和侵袭。肾癌相关基因的广泛研究,为分子靶向药物治疗肾癌奠定了基础。而肿瘤标志物对于诊断早期肾癌,以及提示肾癌切除术患者术后肿瘤复发和转移的可能性,均具有较高的临床价值。常见的肾癌肿瘤标志物除了VHL基因和mTOR信号相关的分子蛋白以外,还有P53、Ki-67、趋化因子受体(CXCR3/CXCR4)、金属基质蛋白酶(MMP)-2/MMP-9、IMP3等。最新研究发现,micro RNA-646^[9]、micro RNA-506^[10]等非编码RNA以及循环内皮祖细胞(CEPC)^[11]在肾透明细胞癌的发生、发展和远处转移中也发挥着重要作用,可作为肾癌潜在的预后标志和分子靶向治疗靶点。

1.4 手术治疗的作用及不足

根治性肾切除是治疗局部进展性肾癌的首选方法,可使绝大多数局部进展性肾癌患者受益。手术能够切除原发灶,但部分患者存在术后复发或转移的风险,合并高危因素者其风险更高。同时,对某些对侧肾功能不全、孤立肾以及双侧肾癌的患者,保留肾单位手术(nephron sparing surgery, NSS)往往是唯一选择,但其术后复发或转移风险极高,这对局部进展性肾癌的临床治疗提出了挑战。因此需要合理有效的术后辅助治疗来改善上述患者的预后。

2 分子靶向药物的分类、作用及不良反应

目前,临床上用于治疗肾癌的靶向药物主要分为两大类:一类为:血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂,主要通过抑制肿瘤血管的形成发挥抗肿瘤效应;酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),主要

通过结合血管内的 VEGFR 和血小板源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 抑制 VEGF 信号通路^[12], 进而发挥抗肿瘤效应, 如舒尼替尼、索拉菲尼、帕唑帕尼等; 另一类为 mTOR 抑制剂, 主要通过抑制肿瘤细胞间的信号转导通路, 抑制肿瘤细胞分裂, 促进其凋亡, 如替西罗莫司和依维莫司等。分子靶向药物的副作用主要有: 疲劳、乏力、皮肤反应、胃肠道反应、循环系统、造血系统不良反应及继发性高血糖、高血脂等^[13]。与细胞毒性药物相比, 分子靶向药物严重的副作用发生率较低^[14], 并且不存在毒性蓄积, 多数不良反应可逆, 减量或停药可以有效控制, 因此绝大多数患者有着良好的耐受性和依从性, 适合长期维持治疗^[15]。

3 靶向药物的姑息治疗及术前辅助治疗

3.1 mRCC 的靶向药物治疗

分子靶向药物能够改善 mRCC 患者的预后。Escudier 等^[16]的一项多中心 III 期临床试验的研究结果表明, 索拉菲尼治疗可延长 mRCC 患者的 DFS, 降低死亡风险。同期在北美进行的扩大临床试验 ARCCS 和欧洲 11 个国家参与的开放性非对照研究 EU-ARCCS^[17], 以及国内开展的一项多中心临床研究也得出了类似的结果^[18]。研究发现, 舒尼替尼也具有与索拉菲尼相似的临床疗效^[19,20]。基于上述临床研究, 美国国立综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 指南^[21]、欧洲泌尿外科协会 (European association of urology, EAU) 指南^[22] 以及中国泌尿外科指南 2014 版均将索拉菲尼、舒尼替尼作为 mRCC 靶向治疗的一线推荐药物。

3.2 局部进展性肾癌的术前靶向治疗

研究证实^[23-25], 术前应用靶向药物可消灭微小转移灶、缩小肿瘤体积并降低其侵袭性, 进而提高手术切除的成功率; 可判断药物的敏感性, 为以后的治疗确定更有效的方案; 对因各种因素如高血压、心肌梗死等而致手术延迟的患者可起到控制和治疗肿瘤的作用, 为择期手术和综合治疗创造条件^[26-28]。目前靶向药物术前辅助治疗的疗效已被普遍认可, 其争论仅在于术前用药周期、停药时间及手术时机方面; 大多数研究推荐服药 2~4 个月后手术治疗。而后者由于影响因素 (个体差异、敏感性、药物不良反应等)

较多, 仍未达成共识, 其治疗的规范化、标准化尚需大样本前瞻性随机对照试验的支持。

4 局部进展性肾癌的手术靶向治疗

部分局部进展性肾癌患者术后短期内出现了复发或转移, 预后不佳, 因此填补局部进展性肾癌患者术后辅助治疗的空白成为了近年来的研究热点。赵菊平^[29]回顾性分析了 2008 年 5 月至 2010 年 8 月该院收治的 12 例局部进展性肾癌患者资料, 肾根治性切除术后随机给予索拉菲尼 (A 组, $n=6$) 或舒尼替尼 (B 组, $n=6$) 进行辅助治疗, 随访 6~36 个月。结果显示, A 组 PFS 为 (16.9 ± 12.2) 个月, B 组 PFS 为 (13.7 ± 4.1) 个月。张克等^[30]对 1 例双侧肾透明细胞癌患者, 先行左肾部分切除术, 术后根据病理予舒尼替尼治疗 4 周, 再行右侧肾癌根治术。术后随访 6 个月, 患者恢复良好, 未见肿瘤复发及转移。张振兴^[31]回顾性分析了该院 2010 年 8 月至 2012 年 10 月间收治的 45 例术后以舒尼替尼辅助治疗的肾癌患者资料。随访 8 个月, 仅 2 例患者出现转移, 剩余 43 例患者至随访截止未出现转移及局部复发。刘峰^[32]回顾性分析了该院 2014 年 3 月至 2017 年 1 月收治的 16 例术后辅以索拉菲尼/舒尼替尼治疗肾癌患者的资料, 患者治疗过程中均无死亡, 总体存活率均为 100%; 患者术后肿瘤复发例数为 1 例。以上研究均肯定了术后靶向治疗的临床疗效, 但由于研究对象较少以及随访时间较短, 不足以证明术后靶向治疗的长期疗效, 需要扩大样本量、长期跟踪随访才能进一步证实。最关键的是, 以上研究均不是随机临床对照试验, 术后靶向治疗能否有效降低肿瘤的复发和转移率尚不清楚。要科学评价术后靶向治疗的临床疗效, 随机临床对照试验很有必要。

Zhao 等^[33]回顾性分析了该院在 2007 年 12 月至 2010 年 12 月期间收治的 43 例高危肾癌患者资料。根治性肾切除术后, 患者接受索拉菲尼 (A 组, $n=20$) 或舒尼替尼 (B 组, $n=23$) 治疗, 随访 1 年。C 组由 1992 年至 2007 年在该中心接受治疗的 388 例肾癌患者组成 (术后未接受辅助治疗)。结果显示, A 组和 B 组的总复发率无差异 (分别为 15.0% 和 17.4%, $P>0.05$), 低于 C 组 (38.7%, 与 A 组和 B 组比较, $P<0.05$)。A 组和 B 组的无病生存期 (disease-free sur-

vival,DFS)(分别为 18.9 ± 5.9 个月和 16.9 ± 6.1 个月, $P>0.05$)长于 C 组(13.3 ± 7.2 个月,与 A 组和 B 组相比, $P<0.05$)。因此,该作者认为对于具有高复发风险的肾癌患者,术后使用索拉菲尼或舒尼替尼进行靶向辅助治疗具有良好的疗效,可有效降低这些患者的复发率。Gu 等^[34]回顾性分析了该院 2006 年 3 月至 2016 年 1 月收治的 147 例 RCC 患者,均行根治性肾切除术。术后 27 例接受索拉菲尼治疗,17 例接受舒尼替尼治疗,维持靶向药物治疗时间约为 1 年。比较各组与对照组(未行术后辅助治疗)的 DFS 和 OS。结果显示组间 DFS 和 OS 差异不显著。多变量分析结果表明,术后靶向药物治疗并不是影响 DFS 和 OS 的独立因素($P>0.05$)。因而得出索拉菲尼或舒尼替尼术后辅助治疗对非转移性肾癌患者的生存无明显益处的结论。Bai 等^[35]亦认为,对于局部进展性肾癌患者,术后靶向治疗并不能提高生存率,反而增加了不良事件的发生率。

国外以 ASSURE (舒尼替尼或索拉菲尼)^[36]、S-TRAC(舒尼替尼)^[37]、SORCE(索拉菲尼)^[38]和 PROTECT(帕唑帕尼)^[39]、EVEREST (依维莫司)^[40]和 ATLAS(阿西替尼)^[41]等分子靶向药物的Ⅲ期随机临床试验最具有代表性。目前 EVEREST 尚未完成。ATLAS 的最新研究结果发现,与安慰剂相比,高危肾癌患者 DFS 有所改善,但就整体肾癌患者而言,分子靶向药物不能延长患者的 DFS,其 OS 结果尚未公布。PROTECT 研究结果与 ATLAS 类似,帕唑帕尼不能延长患者的 DFS,OS 数据分析预计于 2019 年 4 月 15 日截止。ASSURE 与安慰剂($n=6470$)最新的研究结果发现,与安慰剂相比,分子靶向药物不能延长患者的 DFS 及 OS;而 S-TRAC 新的研究结果提示舒尼替尼虽不能延长患者的 OS,但可延长 DFS,3 年 DFS 绝对改善 5.4%(从 59.5%提升至 64.9%,HR 为 0.76);SORCE 试验旨在检测 DFS 在 3 年时的绝对改善率,为 7.5%(从 63.5%提升至 71%),HR 为 0.75,与 S-TRAC 试验中报告的相似。比较 S-TRAC 和 ASSURE,两者试验设计上研究对象筛选和用药剂量的差别可能导致了结论的不一致。首先 S-TRAC 严格按照 UISS 评分筛选研究对象,ASSURE 筛选条件相对宽松;其次在病理类型方面 S-TRAC 仅以透明细胞癌为研究对象,ASSURE 的研究对象较 S-TRAC 更复杂;再者,ASSURE 因不

良反应降低服药剂量的患者比率要高于 S-TRAC,药物减量可能会对试验结果产生影响^[42]。由此,通过建立包含分期分级、病理分型甚至基因类型等相关因素的评价系统,可筛选出潜在受益患者^[37,43,44]。同时有研究表明^[45],肿瘤的形成与进展涉及诸多信号通路,当某一通路被阻断后,其他信号通路可能会被加强,因此靶向药物的联合应用可能会有更好的临床疗效,这需要在今后的研究中加以证实。

5 结语与展望

分子靶向药物用于局部进展性肾癌的术后辅助治疗是当下研究的热点,由于缺乏统一标准和足够的临床数据支持,目前尚未取得令人满意的效果,但应该被予以重视。相信随着相关研究的推进,诸如基因组测序和基因表达分析等技术的发展及靶向药物的联合应用将会为分子靶向药物的术后辅助治疗开辟一条新的道路^[46]。

参考文献:

- [1] Brookman MS,Langenhuijsen JF,Volpe A,et al. Management of localized and locally advanced renal tumors. A contemporary review of current treatment options[J]. Minerva Med,2013,104(3):237-259.
- [2] Vano YA,Tartour E,Fournier LS,et al. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted agents[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2014,14(5):523-542.
- [3] Tobert CM,Uzzo RG,Wood CG,et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for renal cell carcinoma;a survey of the Society of Urologic Oncology[J]. Urol Oncol,2013,31(7):1316-1320.
- [4] Moch H,Cubilla AL,Humphrey PA,et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A:Renal,Penile,and Testicular Tumours[J]. Eur Urol,2016,70(1):93-105.
- [5] Adeniran AJ,Shuch B,Humphrey PA. Hereditary renal cell carcinoma syndromes clinical,pathologic,and genetic features[J]. Am J Surg Pathol,2015,39(12):e1-e18.
- [6] Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes;diagnosis,surveillance and management[J]. World J Urol,2018,36(12):1891-1898.
- [7] Kallinikas G,Habib H,Tsimiliotis D,et al. Renal cell

- cancers: unveiling the hereditary ones and saving lives—a tailored diagnostic approach[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(9): 1507–1512.
- [8] Zhang HM, Yang FQ, Chen SJ, et al. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2947–2955.
 - [9] Li W, Liu M, Feng Y, et al. Downregulated miR-646 in clear cell renal carcinoma correlated with tumour metastasis by targeting the nin one binding protein (NOB1)[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6): 1188–1200.
 - [10] Yang FQ, Zhang HM, Chen SJ, et al. MiR-506 is down-regulated in clear cell renal cell carcinoma and inhibits cell growth and metastasis via targeting FLOT1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120258.
 - [11] Gu W, Sun W, Guo C, et al. Culture and characterization of circulating endothelial progenitor cells in patients with renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2015, 194(1): 214–222.
 - [12] Park JY, Lee JL, Baek S, et al. Sarcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(7): 1437–1444.
 - [13] Ruiz JN, Belum VR, Creel P, et al. Current practices in the management of adverse events associated with targeted therapies for advanced renal cell carcinoma: a national survey of oncologists [J]. *Clin Genitour Cancer*, 2014, 12(5): 341–347.
 - [14] Hansen CR, Grimm D, Bauer J, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 206–211.
 - [15] Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(1): 38–45.
 - [16] 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3312–3318.
 - [17] 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[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1812–1823.
 - [18] Zhou AP, He ZS, Yu SY, et al. Clinical study of sorafenib in the treatment of metastatic renal cancer[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2009, 30(1): 10–14. [周爱萍, 何志嵩, 于世英, 等. 索拉非尼治疗转移性肾癌的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30(1): 10–14.]
 - [19] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115–124.
 - [20] Van Cutsem E, Hamamoto Y, Lee J, et al. Prognostic factors of overall survival (os) in previously treated advanced gastric cancer (age): analysis of the phase 3 granite-1 trial [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 9.
 - [21] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2.2017 clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(6): 804–834.
 - [22] 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(3): 311–315.
 - [23] Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(3): 112.e15–e21.
 - [24] Lin CH, Yuan HJ, Wang K, et al. Initial experience of sorafenib neoadjuvant therapy combined with retroperitoneoscopy in treating T2 large renal carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 609549.
 - [25] Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma [J]. *Int J Urol*, 2016, 23(1): 5–12.
 - [26] Chuang JC, Liang Y, Wakelee HA. Neoadjuvant and adjuvant therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(1): 31–44.
 - [27] Milleron B, Westeel V, Gounant V, et al. Pathological complete response: a predictive survival factor after neoadjuvant chemotherapy in lung cancer[J]. *Bull Cancer*, 2016, 103(1): 66–72.
 - [28] Terakawa T, Hussein AA, Bando Y, Guru KA, et al. Presurgical pazopanib for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus: a single-institution study[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2018, 29(6): 565–571.
 - [29] Zhao JP. Targeted adjuvant therapy for locally advanced renal cancer [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2011, 26(8): 132–136. [赵菊平. 局部进展期肾癌术后靶向辅助治疗的初步研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(8): 132–136.]
 - [30] Zhang K, Lu MJ, Da J, et al. Retroperitoneal laparoscopic surgery combined with targeted drug therapy for synchronous bilateral multiple renal cell carcinoma: experience

- ence summary and literature review[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2015, 9(2): 206–209. [张克, 卢慕峻, 达骏, 等. 后腹腔镜手术结合靶向药物治疗同时性双侧多发肾癌的经验总结及文献回顾分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(2): 206–209.]
- [31] Zhang ZX. Efficacy of low-dose sunitinib adjuvant therapy for high-risk renal cancer after surgery[J]. Zhejiang Clinical Medicine, 2014, 16(3): 62–68. [张振兴. 低剂量舒尼替尼辅助治疗高危肾癌术后的疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16(3): 62–68.]
- [32] Liu F. Adjuvant therapy with two targeted drugs for locally advanced renal cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2018, 20 (2): 60–62. [刘峰. 局部进展期肾癌术后应用两种靶向药物辅助治疗疗效分析[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(2): 60–62.]
- [33] Zhao J, Zhu Y, Zhang C, et al. Sorafenib or sunitinib as postoperative adjuvant therapy for Chinese patients with locally advanced clear cell renal cell carcinoma at high risk for disease recurrence[J]. Urol Oncol, 2013, 31(8): 1800–1805.
- [34] Gu L, Li H, Chen L, et al. Postoperative adjuvant sorafenib or sunitinib for nonmetastatic renal cell carcinoma with venous tumor thrombus: a prospective cohort study [J]. Transl Oncol, 2017, 10(6): 949–955.
- [35] Bai Y, Li S, Jia Z, et al. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review[J]. Urol Oncol, 2018, 36(2): 79.e1–e79.
- [36] 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 [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1249–1252.
- [37] 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[J]. Eur Urol, 2018, 73(1): 62–68.
- [38] Blinman PL, Davis ID, Martin A, et al. Patients' preferences for adjuvant sorafenib after resection of renal cell carcinoma in the SORCE trial: what makes it worthwhile? [J]. Ann Oncol, 2018, 29(2): 370–376.
- [39] 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]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3916–3923.
- [40] Synold TW, Plets M, Tangen CM, et al. Everolimus (EVE) exposure as a predictor of toxicity (Tox) in renal cell cancer (RCC) patients (Pts) in the adjuvant setting: results of a pharmacokinetic analysis for SWOG 50931 (EVEREST) a phase III study (NCT01120249)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(2): 849–855.
- [41] Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(12): 2371–2378.
- [42] Bandini M, Smith A, Marchioni M, et al. Adjuvant therapies in nonmetastatic renal-cell carcinoma: a review of the literature[J]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16(3): 176–183.
- [43] Bandini M, Smith A, Zaffuto E, et al. Effect of pathological high-risk features on cancer-specific mortality in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma: a tool for optimizing patient selection for adjuvant therapy [J]. World J Urol, 2018, 36(1): 51–57.
- [44] Wolff I, May M, Hoshke B, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(5): 744–750.
- [45] Wei C, Wang S, Ye Z, et al. Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int Braz J Urol, 2018, 44(2): 219–237.
- [46] Kovacova J, Juracek J, Poprach A, et al. Candidate microRNA biomarkers of therapeutic response to sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a validation study in patients with extremely good and poor response [J]. Anti-cancer Res, 2018, 38(5): 2961–2965.