



腎細胞癌 RCC 的診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

前言：

本指引綜覽腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma) 之診治，涵蓋佔比最高的透明細胞型 (ccRCC) 及多元的非透明細胞亞型，並詳述診斷分期、手術原則及各線用藥建議。旨在協助醫療團隊制定個人化精準策略，優化患者預後。隨著分子生物學突破，ccRCC 的治療已由傳統干擾素演進至標靶與免疫合併療法。

目錄：

第一章、腎細胞癌 RCC 概論 (Overview)	2
第二章、RCC 的初始評估與診斷分期	8
第三章、局部 RCC 的治療原則	12
第四章、術後輔助治療與追蹤	15
第五章、復發性或第四期疾病的初步評估與風險分層	18
第六章、轉移性透明腎細胞癌 (ccRCC) 的全身性治療	21
第七章、非透明細胞腎細胞癌 (nccRCC) 的全身性治療	32
第八章、第四期疾病的追蹤建議與支持性照護	36
第九章、遺傳性腎細胞癌症候群之篩檢與診治	41
總結 (Conclusion)	45

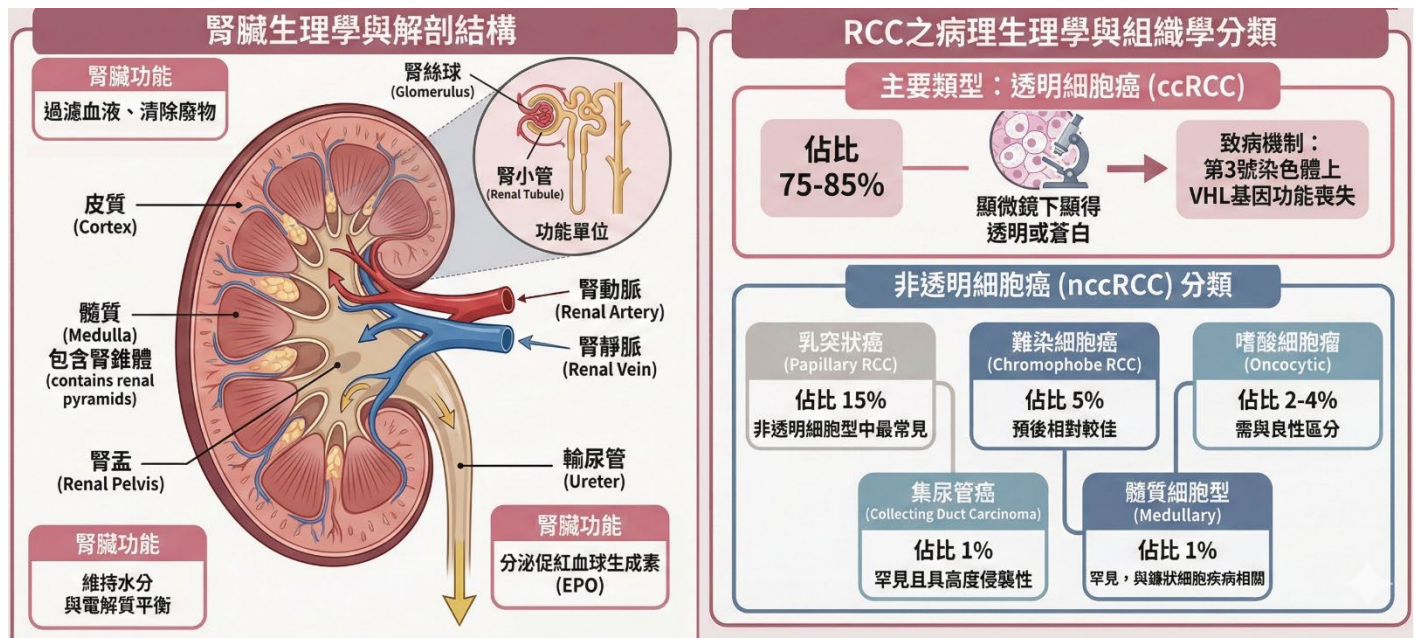
第一章、腎細胞癌 RCC 概論 (Overview)

腎細胞癌 (Renal cell carcinoma) 為起源於腎臟上皮細胞癌變的疾病，佔腎臟腫瘤的九成以上。其他發於腎臟的癌症包括泌尿道上皮癌、威爾姆氏腫瘤、腎肉瘤，治療方式與 RCC 不同，請參考個別型態癌症之指引。在 2004 年以前，轉移性 RCC 主流以 Interferon- α (IFN- α) 進行治療，患者 5 年存活率不到 10%，預後相當差。然而 VEGF/VEGFR TKI 與 mTOR 抑制劑的出現大大改寫了轉移性 RCC 患者的命運；後續免疫治療的加入更加延長這類患者的存活期。如今這兩大類藥物合併療法成為轉移性 RCC 的治療標準。(1)(2)

1.1 腎臟生理學與 RCC 定義

1.1.1 泌尿系統與腎臟生理構造 (3)

- **腎臟結構**：位於腹膜後方，大小約如拳頭。外部由腎被膜、脂肪與 Gerota 筋膜包覆；內部實質分為負責過濾的皮質、包含腎錐體的髓質，以及匯集尿液的中心腎盂。微觀上，每顆腎臟由百萬個功能單位腎元 (含腎絲球與腎小管) 組成。血液經腎動脈進入過濾後，清淨血液由腎靜脈回流，廢物則形成尿液經輸尿管排往膀胱。
- **腎臟功能**：過濾血液、清除廢物並維持體內水分與電解質的平衡。其他功能包括：血壓調節、分泌促紅血球生成素 (EPO)。



1.2 組織病理學 (1)(4)

- RCC 在組織學亞型中，腎透明細胞癌 (Clear Cell RCC, ccRCC) 為最主要類型，約佔所有 RCC 的 75-85%，透明細胞在顯微鏡下通常顯得透明或是蒼白。致病機制與染色體

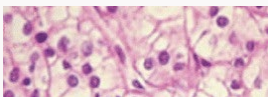
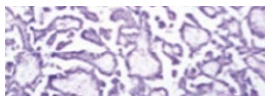
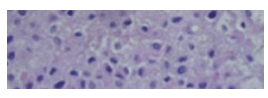
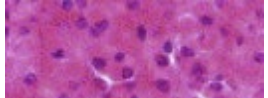
3p25 上的 VHL (Von Hippel-Lindau) 基因功能喪失有關。(詳見 1.3.1)

- 而非透明細胞癌 (Non-clear cell RCC, nccRCC) 的分類隨著分子生物學的進展，已變得極為細緻與複雜。

1.2.1 非透明細胞癌 (nccRCC) 常見亞型

- 乳突狀腎細胞癌 (Papillary RCC): 傳統上分為第一型與第二型，但近期分類更傾向於依據分子特徵區分。
- 難染細胞癌 (Chromophobe RCC): 預後通常較佳。
- 集尿管癌 (Collecting Duct Carcinoma): 罕見且具高度侵襲性。

表 1.2 RCC 組織學分類

組織學分類	解剖構造	佔比	特徵
透明細胞型 (ccRCC)		75-85%	最常見 顯微鏡下顯得透明或是蒼白 具有 3p 染色體上的 VHL 基因異常
乳突狀 (Papillary)		15%	非透明細胞型中最常見者
難染細胞型 (Chromophobe)		5%	預後相對較好
嗜酸細胞瘤 (Oncocytic)		2-4%	需與良性嗜酸細胞瘤區分
集尿管癌 (Collecting-duct)		1%	惡性程度極高
髓質細胞型 (Medullary)		1%	罕見，與 sickle cell disease 相關

1.3 RCC 相關的分子生物學與發病機制⁽⁵⁾

RCC 的發生可歸因於體染色體基因突變 (非遺傳性)，或與家族遺傳性綜合徵相關。其中，VHL (Von Hippel-Lindau) 抑癌基因的失能是透明腎細胞癌最關鍵的致病因素。

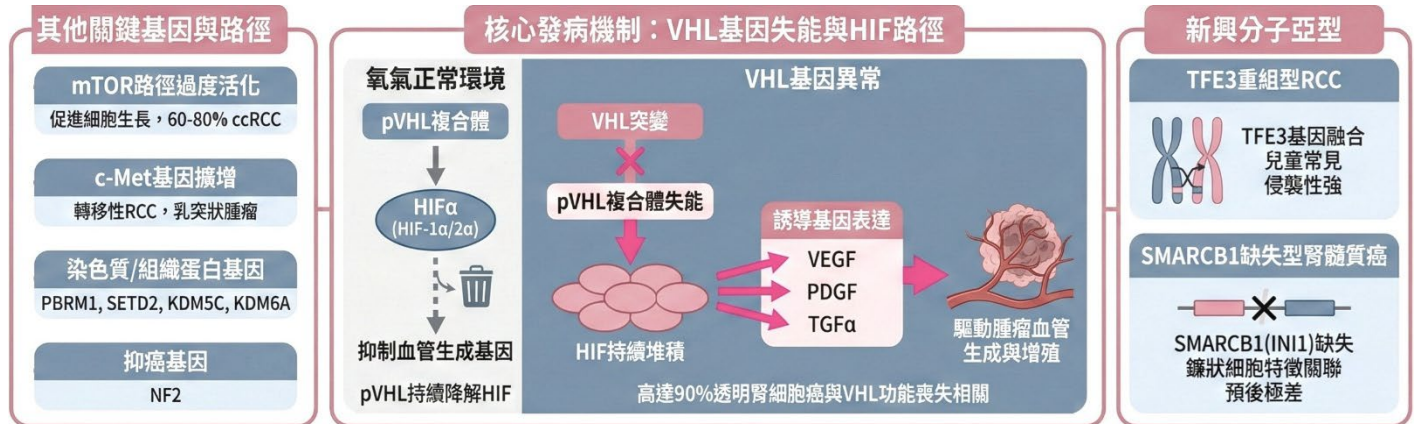
1.3.1 VHL 基因突變與發病機制

VHL (Von Hippel-Lindau) 抑癌基因異常與透明腎細胞癌：

- VHL 基因編碼的蛋白 (pVHL): 是 E3 ubiquitin ligase 中的蛋白辨識區域。在腎臟細胞的氧氣偵測路徑中扮演核心角色。該複合體負責標記 HIF-1 α 與 HIF-2 α 以進行蛋白酶體降

解，從而精準調控其蛋白活性。

- 氧氣正常環境：pVHL 複合體會持續降解 HIF，進而抑制 VEGF 等多種基因表達。
- 當腎臟環境缺氧：pVHL 對 HIF 的降解作用會受到抑制，使 HIF 活性增加，誘導血管生成以補償組織供氧。
- 若 VHL 基因發生異常，即使在氧氣充足的環境下，HIF 仍會持續堆積，導致 VEGF 等基因過度表達，進而驅動腫瘤血管生成與增殖。
- 高達 90% 的透明腎細胞癌與位於染色體 3p25 上的 VHL 基因功能喪失相關。



1.3.2. mTOR 路徑過度活化

mTOR 在 60-80% 的透明細胞型 RCC 以及許多非透明細胞型腫瘤中被發現處於活化狀態。mTOR 負責促進與細胞生長及代謝調節相關的蛋白質轉譯。

1.3.3 其他基因突變

研究辨識出的其他突變包括：

- 染色質重塑基因：PBRM1。
- 組織蛋白修飾基因：SETD2、KDM5C、KDM6A。
- 抑癌基因：NF2。
- c-Met 基因擴增：在轉移性 RCC 中常見，並與遺傳性及散發性乳突狀腫瘤有關。
- Folliculin 突變：易導致難染細胞癌、嗜酸細胞瘤和透明細胞癌
- Fumarate hydratase (FH) 突變：與平滑肌瘤及 RCC 相關，為侵襲性極強的疾病。

1.4 分子生物學定義的新亞型 (Emerging Entities)

NCCN 指引與 WHO 分類強調基於分子特徵的 RCC 亞型，對於精準診斷與治療至關重要。

1.4.1 TFE3 重組型腎細胞癌 (TFE3-rearranged RCC)

過去被稱為 Xp11.2 轉位型 RCC。

- **特徵**：TFE3 基因與其他基因 (如 PRCC, ASPSCR1, SFPQ 等) 發生融合。
- **年齡分布**：在兒童 RCC 中較為常見 (約佔 35%)，但在成人 RCC 中亦佔有一定比例 (約 1.5%) 且常被誤診。
- **免疫組織化學染色 (IHC)**：TFE3 核染色陽性是其診斷標誌，且通常伴隨 CD10 陽性與 Cathepsin K 陽性。臨床上，此亞型在成人中往往表現出較強的侵襲性與較差的預後，且可能對傳統的 VEGFR 標靶藥物反應不一。

1.4.2 SMARCB1 (INI1) 缺失型腎髓質癌 (Renal Medullary Carcinoma)

- 這是一種極為罕見且致命的惡性腫瘤，絕大多數發生在患有鎌狀細胞特徵 (Sickle-cell trait) 或血紅素鎌狀細胞疾病 (Hemoglobin SC disease) 的年輕非裔患者身上。
- **分子致病機轉**：抑癌基因 SMARCB1 (亦稱 INI1 或 SNF5) 的缺失。RMC 對化學治療 (特別是鉑類藥物) 有一定反應，但對 VEGFR 標靶治療反應極差，整體預後極為嚴峻。

1.4.3 RCC 相關遺傳性症候群

- **VHL 症候群**: 最常見，與 *VHL* 基因突變相關，傾向發展為透明細胞癌。
- **FH 缺失型 RCC (Hereditary Leiomyomatosis and RCC, HLRCC)**: 由 *FH* (Fumarate Hydratase) 基因種系突變導致一種致癌代謝物-Fumarate 的堆積。此類腫瘤具有獨特的形態學特徵 (如核仁周圍的光暈)，極具侵襲性，即便腫瘤體積小也容易發生早期轉移。IHC 顯示 FH 蛋白缺失及 2SC (2-succinocysteine) 蛋白過度表現。
- **SDH 缺失型 RCC**: 與粒線體複合物 II 的 *SDH* 基因 (SDHA/B/C/D) 突變相關。Succinate dehydrogenase (SDH) 的缺失會造成氧化壓力、ROS 與自由基之產生。組織學上常見細胞質空泡化與嗜酸性細胞質。預後相對較好，但也具有轉移潛力。

表 1.4 RCC 相關遺傳性症候群

症候群	相關基因	主要腎臟癌變	腎外表現
Von Hippel- Lindau (VHL)	VHL (3p25)	透明細胞癌 (ccRCC)、多發性腎囊腫	視網膜/CNS 血管母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤 (pNET)
遺傳性平滑肌瘤及腎細胞癌 (HLRCC)	FH (1q42)	第二型乳頭狀腎癌	皮膚/子宮平滑肌瘤 (Fibroids)
Birt-Hogg-Dubé	FLCN	難染細胞癌混合型嗜酸	肺囊腫 (自發性氣胸風

(BHD) 症候群	(17p11)	細胞瘤	險)、皮膚纖維毛囊瘤
遺傳性乳頭狀腎細胞癌 (HPRC)	MET (7q31)	第一型乳頭狀腎癌	通常僅限於腎臟
結節性硬化症 (TSC)	TSC1 / TSC2	血管肌肉脂肪瘤 (AML)、腎細胞癌	癲癇、智力障礙、臉部血管纖維瘤、肺部淋巴血管平滑肌肌瘤病 (LAM)
BAP1 腫瘤易感症候群(BAP1-TPDS)	BAP1	透明細胞癌 (具侵襲性)	葡萄膜黑色素瘤、惡性間皮瘤
SDH 缺乏型 RCC	SDH A/B/C/D	嗜酸性/空泡狀細胞質 RCC	副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、GIST

HLRCC: hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer; HPRC: hereditary papillary renal carcinoma; RCC: renal cell carcinoma; SDH: succinate dehydrogenase; TSC: tuberous sclerosis complex.

1.5 風險因子

已確立的環境與生活方式風險因子包括：⁽¹⁾

- 吸菸
- 肥胖
- 高血壓

對於發病年齡≤ 46 歲、雙側或多發性腫瘤、或有強烈家族史的患者，應高度懷疑遺傳性腎癌症候群，並建議轉介至遺傳門診進行諮詢與基因檢測。

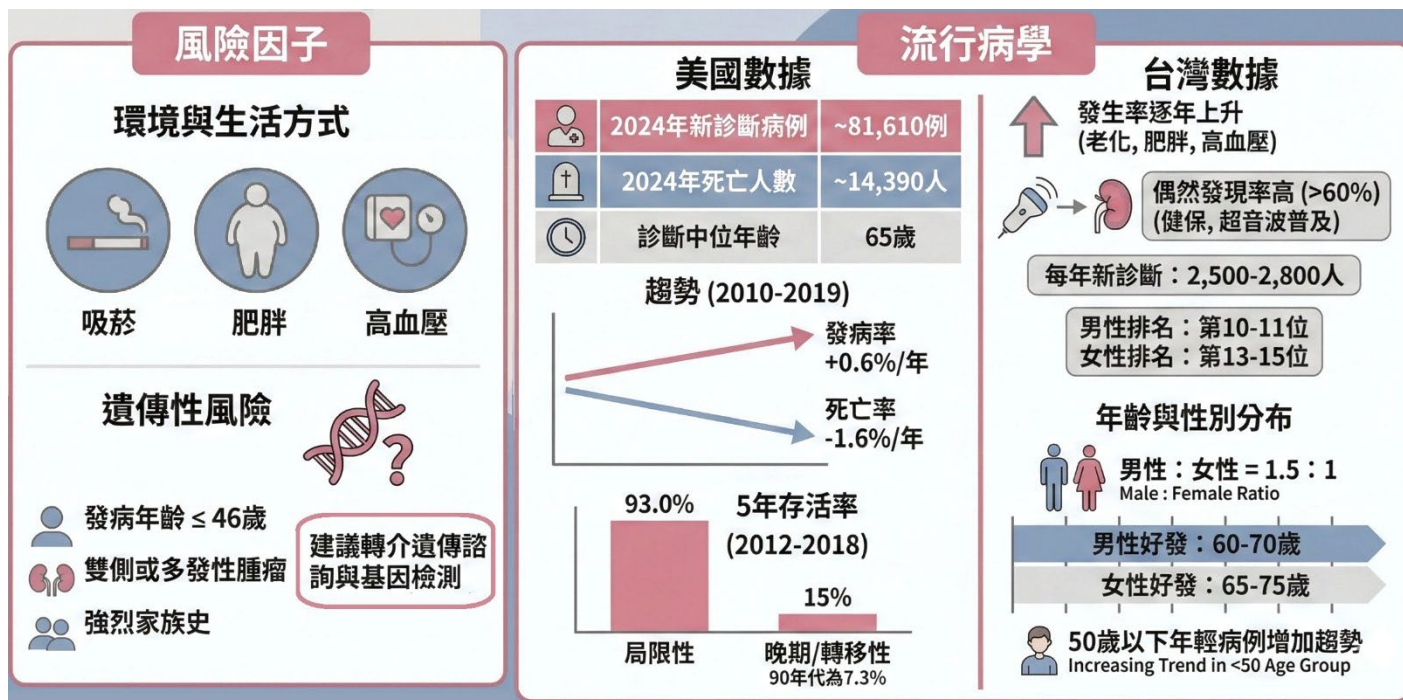
1.6 美國流行病學趨勢與疾病負擔⁽¹⁾

- **發病率與診斷年齡**。美國 2024 年有約 81610 例新診斷病例，並導致約 14,390 人死亡。此類癌症約佔所有新發癌症的 4.1%，診斷時的中位年齡為 65 歲。
- **發病率上升但死亡率下降**。從 2010 年至 2019 年，腎臟癌的發病率平均每年上升 0.6%，然而死亡率卻呈現平均每年下降 1.6% 的趨勢。此現象歸功於診斷技術的普及使得早期腫瘤更易被發現，以及晚期轉移性疾病治療策略的顯著進步。目前局限性疾病的 5 年存活率已提升至 93.0% (2012-2018 年數據)，而晚期/轉移性疾病的 5 年存活率亦從 1990 年代的 7.3% 倍增至 15%。

1.6 台灣 RCC 的流行病學資料⁽⁶⁾

1.6.1 發生率與排名

- 腎癌在台灣雖然未列入前五大癌症，但發生率逐年穩定上升。這與人口老化、肥胖、高血壓人口增加，以及偶發性腎癌發現增加有關。
- 偶然發現率高：由於台灣健保便利及腹部超音波篩檢普及，約 60% 以上的 RCC 是在無症狀下經影像檢查意外發現的，這使得台灣早期（一、二期）腎癌的比例較高。
- 發生人數：每年新診斷腎癌人數約在 2,500 至 2,800 人之間。



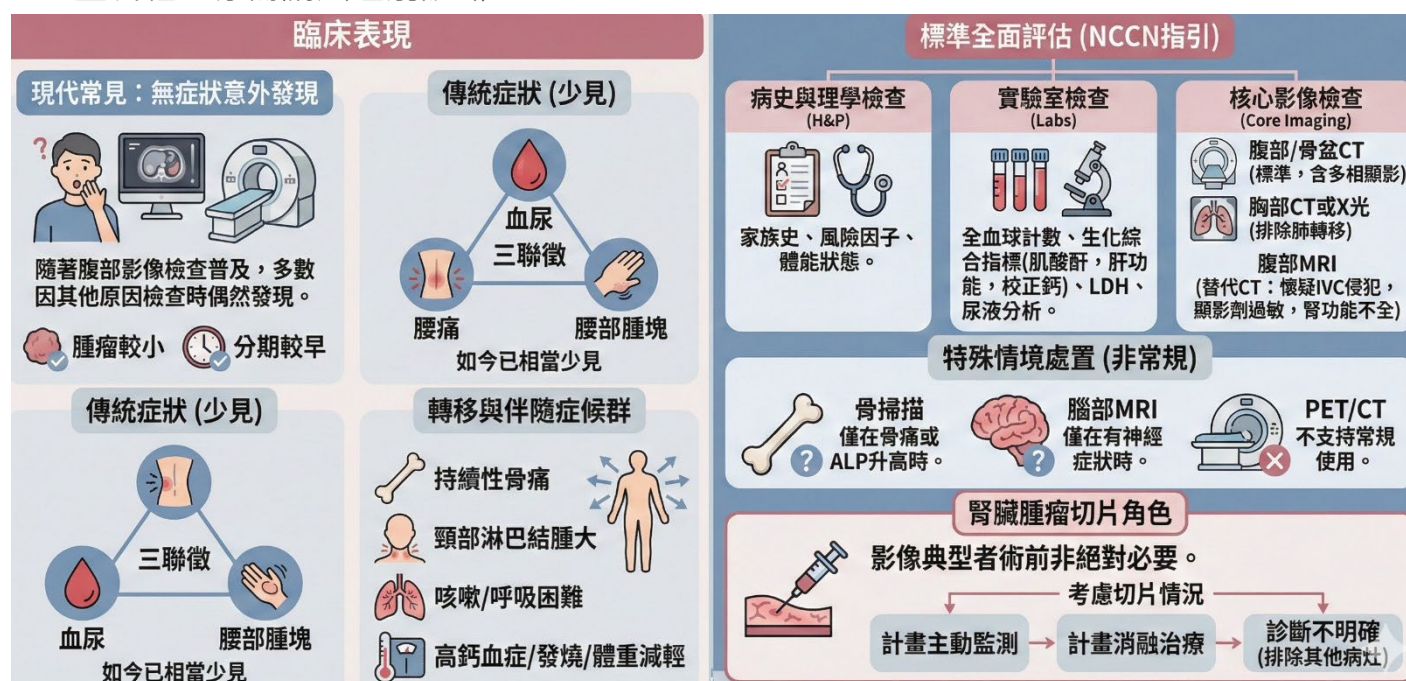
1.6.2 年齡與性別分布

- 根據統計，台灣腎細胞癌的發病高峰集中在 60 歲以上，但 50 歲以下的年輕病例也有增加趨勢。好發年齡：男性 60-70 歲；女性 65-75 歲。
- 性別差異：男性發生率明顯高於女性，比例約為 1.5:1。
- 癌症發生率排名：在男性癌症發生率中約排名第 10-11 位；女性則在 13-15 位左右。

第二章、RCC 的初始評估與診斷分期

2.1 臨床表現⁽¹⁾

- 傳統腎細胞癌症狀：三聯徵 (血尿、腰部腫塊、腰痛)，如今已相當少見。
- 現代 RCC 無症狀居多：隨著腹部影像檢查 (CT/MRI) 的廣泛應用，大量 RCC 的診斷是透過意外發現，即因其他原因進行影像檢查時偶然發現腎臟腫瘤。這類無症狀的偶發性腫瘤通常體積較小、分期較早，且無症狀。
- 轉移性疾病的症狀：如持續性骨痛、頸部淋巴結腫大、或因肺轉移引起的咳嗽與呼吸困難，為少數患者可能之首發症狀。
- 伴隨腫瘤症候群 (Paraneoplastic syndromes)：高鈣血症、紅血球增多症、發燒或體重減輕，亦需納入鑑別診斷。



2.2 建議的診斷與分期檢查⁽¹⁾

NCCN 指引建議進行全面性的評估以準確分期：

- 病史與理學檢查 (H&P): 重點在於家族史、風險因子及體能狀態。
- 實驗室檢查：包括全血球計數、生化綜合指標 (含血清肌酸酐、肝功能、校正後血鈣)、LDH、尿液分析。
- 影像學檢查：
 - 腹部/骨盆 CT: 這是標準的評估工具，必須包含無顯影劑與打顯影劑後的多相影像，以評估腫瘤的顯影增強特性。

- **胸部影像:** 胸部 CT 為首選，或可使用胸部 X 光，以排除肺部轉移。
- **腹部 MRI:** 當懷疑腫瘤侵犯下腔靜脈 (IVC)、患者對碘顯影劑過敏、或有中度腎功能不全時，MRI 是極佳的替代工具，且在軟組織對比度上優於 CT。

2.3 特殊情境的處置 ⁽¹⁾

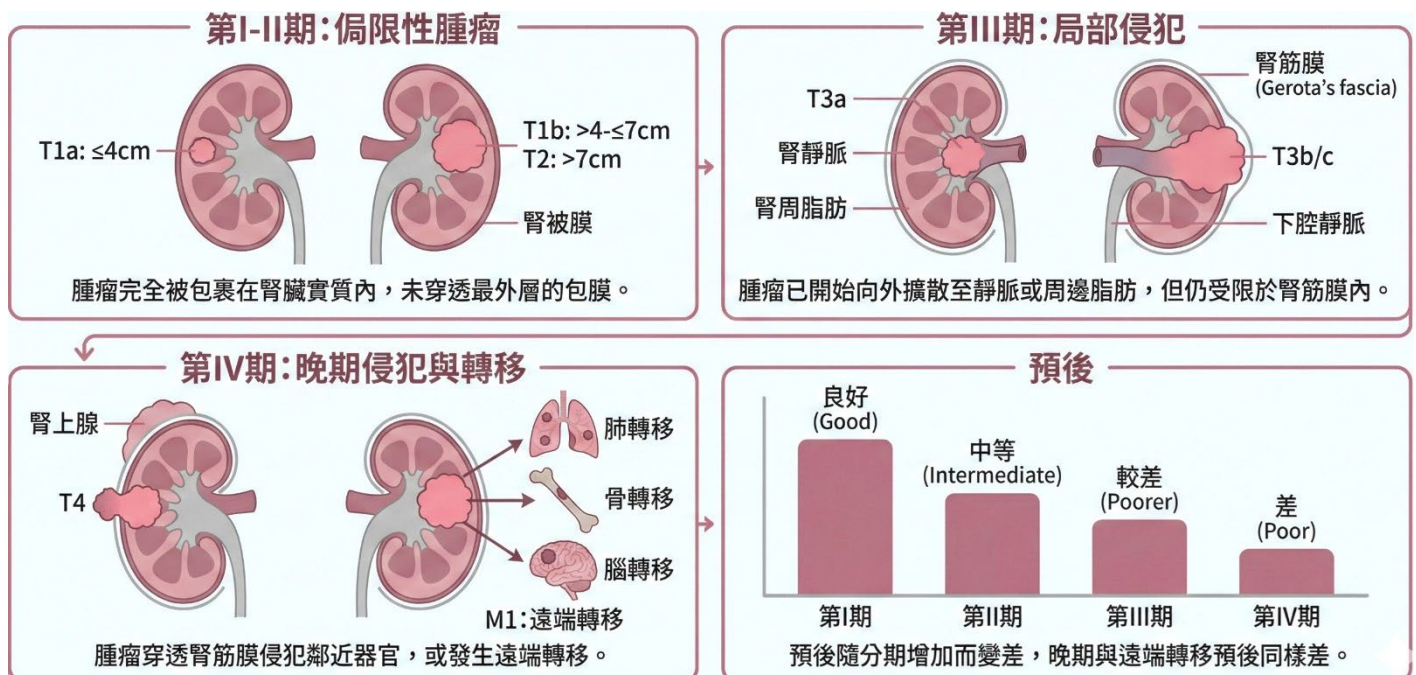
- **骨掃描 (Bone Scan):** 不建議常規進行。僅在患者有骨痛症狀或 ALP 升高時才需安排。
- **腦部 MRI:** 僅在有臨床症狀提示腦轉移時進行。
- **PET/CT:** 目前證據不支持將 PET/CT 用於腎臟癌的常規診斷或追蹤，其敏感度與特異度在 RCC 中變異較大。
- **尿路上皮癌的排除:** 若影像顯示腫瘤位於中央集尿系統或呈浸潤性生長，需懷疑尿路上皮癌。此時應加做尿液細胞學、輸尿管鏡或經皮切片。

2.4 腎臟腫瘤切片 (Renal Mass Biopsy) 的角色 ⁽¹⁾

由於現代影像技術的高診斷率，對於影像特徵典型的實質性腎腫瘤，術前切片並非絕對必要。但 NCCN 指引建議，若符合以下情況應考慮切片：

- **計畫進行主動監測 (Active Surveillance):** 需確認組織型態與惡性度以評估風險。
- **計畫進行消融治療 (Ablation):** 治療前必須取得組織學診斷。
- **診斷不明確:** 需排除轉移性病灶、淋巴瘤、發炎性假瘤或良性血管肌肉脂肪瘤。

2.5 RCC 的 TNM 分期 ⁽⁷⁾



- **侷限性腫瘤 (T1-T2)**：指腫瘤完全被包裹在腎臟實質內，未穿透最外層的包膜。
- **局部侵犯 (T3)**：此階段腫瘤已開始向外擴散至靜脈或周邊脂肪，但仍受限於腎筋膜 (Gerota's fascia) 內。
- **晚期侵犯 (T4)**：一旦腫瘤穿透了腎筋膜，即定義為 T4，代表已侵犯周邊鄰近器官。此時儘管可能尚無遠端轉移，但預後與遠端轉移同樣差，為 stage IV。

表 2.5.1 AJCC 第八版 RCC TNM 分期表

類別	分期	臨床定義
T (原發腫瘤)	TX	原發腫瘤無法評估。
	T0	無原發腫瘤的證據。
	T1	最大徑 ≤ 7 cm，且侷限於腎臟內。
	T1a	最大徑 ≤ 4 cm，且侷限於腎臟內。
	T1b	最大徑 > 4 cm 但 ≤ 7 cm，且侷限於腎臟內。
	T2	最大徑 > 7 cm，且侷限於腎臟內。
	T2a	最大徑 > 7 cm 但 ≤ 10 cm，且侷限於腎臟內。
	T2b	最大徑 > 10 cm，且侷限於腎臟內。
	T3	腫瘤延伸至主要靜脈或腎周圍組織，但未侵犯同側腎上腺且未超越腎筋膜
	T3a	腫瘤延伸至腎靜脈或其分支，或侵犯腎盂腎盞系統或侵犯腎周圍及/或腎竇脂肪，但未超越腎筋膜
	T3b	腫瘤延伸至橫膈膜以下的下腔靜脈
	T3c	腫瘤延伸至橫膈膜以上的下腔靜脈或侵犯下腔靜脈壁
	T4	腫瘤侵犯已超越腎筋膜 (包括連續延伸至同側腎上腺)
N (區域淋巴結)	NX	區域淋巴結無法評估
	N0	無區域淋巴結轉移
	N1	已有區域淋巴結轉移
M (遠端轉移)	M0	無遠端轉移
	M1	已有遠端轉移

表 2.5.2 AJCC 第八版 RCC 臨床影像分期表

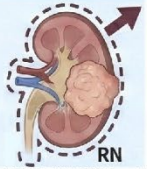
臨床分期	T	N	M	說明
第 I 期	T1	N0	M0	腫瘤 ≤ 7 cm 且侷限於腎臟
第 II 期	T2	N0	M0	腫瘤 > 7 cm 且侷限於腎臟
第 III 期	T1-T2	N1	M0	侷限於腎臟，但已有區域淋巴結轉移
	T3	NX, N0-N1	M0	腫瘤已侵犯主要靜脈或腎周圍組織
第 IV 期	T4	任何 N	M0	腫瘤已穿透腎筋膜
	任何 T	任何 N	M1	已發生遠端轉移 (如肺、骨、腦轉移)

第三章、局部 RCC 的治療原則

局部 RCC 的治療目標在於**根除腫瘤同時最大化保留腎功能**。治療決策應基於腫瘤分期、解剖位置、患者共病症及預期壽命進行個別化考量。⁽¹⁾

3.1 原發處手術治療：根治性 vs. 部分腎切除

根治性腎切除術仍是黃金標準。

治療目標與考量							
- 目標：根除腫瘤同時最大化保留腎功能 - 決策考量：腫瘤分期、解剖位置、患者共病症及預期壽命							
手術治療：根治性腎切除術 (RN)	手術治療：腎元保留手術/部分腎切除術 (PN)						
							
- 定義：切除患側腎臟、腎周脂肪、Gerota 筋膜，視情況切除腎上腺及淋巴結 - 適應症：腫瘤巨大、侵犯下腔靜脈、或無法執行部分腎切除者 - 術式：腹腔鏡或機器人輔助為標準，預後與開腹相當且復原較快	- 適應症：現為 T1a (<4 cm) 及 T1b (4-7 cm) 期首選 (技術可行且能保留腎功能) - 優勢 (vs. RN)：顯著降低術後 CKD 發生率，相關較低心血管併發症及總體死亡率 - 技術標準：完整切除 (陰性邊緣)，控制熱缺血時間 (<25-30 分鐘)						
關鍵實證：EORTC 30881 試驗 (淋巴結清除術 LND)							
<table><tr><td>設計</td><td>cT1-T3N0M0 患者，比較 RN+LND vs. 單純 RN</td></tr><tr><td>結果</td><td>兩組 OS 或 PFS 無顯著差異，LND 組淋巴結陽性率僅 4.0%，併發症無差異</td></tr><tr><td>解讀</td><td>對於 cN0 患者，常規 LND 無生存獲益，主要為分期與預後評估</td></tr></table>		設計	cT1-T3N0M0 患者，比較 RN+LND vs. 單純 RN	結果	兩組 OS 或 PFS 無顯著差異，LND 組淋巴結陽性率僅 4.0%，併發症無差異	解讀	對於 cN0 患者，常規 LND 無生存獲益，主要為分期與預後評估
設計	cT1-T3N0M0 患者，比較 RN+LND vs. 單純 RN						
結果	兩組 OS 或 PFS 無顯著差異，LND 組淋巴結陽性率僅 4.0%，併發症無差異						
解讀	對於 cN0 患者，常規 LND 無生存獲益，主要為分期與預後評估						
相關處置建議							
- 淋巴結清除 (LND)：僅建議術前影像或術中觸診發現異常時進行 - 腎上腺切除：術前影像正常且未侵犯則保留；巨大上極腫瘤或影像異常考慮切除							
消融技術 (Ablative Techniques)							
 - 方法：冷凍治療 (Cryotherapy) 與射頻消融 (RFA) - 定位：不適合手術之 T1a 期患者的替代療法 - 比較 (vs. 手術)：局部復發率略高 (可能需二次治療)，但併發症較少且腎功能保存佳。術前須切片							

3.1.1 根治性腎切除術 (Radical Nephrectomy, RN):

- 定義: 切除患側腎臟、腎周脂肪、Gerota 筋膜，視情況切除腎上腺及淋巴結。
- 適應症: 腫瘤體積巨大、侵犯下腔靜脈 (IVC thrombus)、或因腫瘤位置無法技術性執行部分腎切除者。
- 術式分類: 腹腔鏡 (Laparoscopic) 或機器人輔助 (Robotic) 在腫瘤學預後上與開腹手術相當，且復原較快，為標準術式。

3.1.2 腎元保留手術/部分腎切除術 (Partial Nephrectomy, PN):

- 適應症擴展: 最初僅用於單腎、雙側腫瘤或腎功能不全患者 (絕對適應症)。現已成為 T1a (<4 cm) 及 T1b (4-7 cm) 期腫瘤的首選治療，只要技術上可行且能保留足夠腎功能。
- 臨床優勢: 與 RN 相比，PN 能顯著降低術後 CKD 的發生率，並與較低的心血管併發症及總體死亡率相關。
- 技術標準: 目標是完整切除腫瘤 (陰性邊緣) 並將熱缺血時間 (Warm Ischemia Time) 控制

在理想範圍內 (通常建議 < 25-30 分鐘) 。

3.2 淋巴結清除術 (Lymph Node Dissection, LND)

關於 LND 的治療價值，醫學界長期存在爭議。EORTC 30881 試驗提供了關鍵的實證基礎，目前僅建議術前影像發現淋巴結腫大，或術中觸診發現異常時，才建議進行 LND。⁽⁸⁾

試驗名稱	EORTC 30881, phase III RCT ⁽⁸⁾
納入族群	772 名 cT1-T3N0M0 的可切除 RCC 患者 (即影像尚未發現淋巴結異常)
試驗組 / 對照組	根治性腎切除術 (RN) + 完全淋巴結清除術 (LND) vs. 單純根治性腎切除術 (RN alone)
關鍵結果	生存獲益：兩組在 OS 或 PFS 上無統計學顯著差異。 淋巴結陽性率：LND 組僅 4.0%，低於預期。 併發症：兩組的手術併發症發生率無顯著差異。
臨床解讀	對於術前影像顯示淋巴結正常 (cN0) 的患者，常規進行廣泛性 LND 並不能帶來生存獲益。其主要目的為分期與預後評估，而非治療性切除。

3.3 腎上腺切除 (Adrenalectomy)

同側腎上腺切除並非所有根治性手術的必要步驟。

- **保留建議:** 若術前 CT/MRI 顯示腎上腺外觀正常，且腫瘤未直接侵犯腎上腺，應予以保留。
- **考慮切除狀況:** 針對巨大的上極腫瘤或影像學異常的腎上腺，應考慮切除。

3.4 主動監測 (Active Surveillance)

主動監測亦為標準選項之一，特別是針對小型腎腫瘤 (< 4 cm) 。

- **理論基礎：**多項研究 (如 DISSRM 登錄研究) 顯示，許多小型偶發性腎腫瘤生長緩慢 (平均生長速率約 0.3 cm/年)，且轉移風險極低 (<2%) 。
- **適用族群：**預期壽命有限、手術風險高 (高齡或多重共病)、腫瘤 <3-4 cm 的患者。
- **執行方式：**透過定期 (如每 3-6 個月) 腹部影像監控腫瘤大小與生長速率。若腫瘤快速生長 (如 >0.5 cm/年) 或體積超過 3-4 cm，則啟動延遲性介入治療。

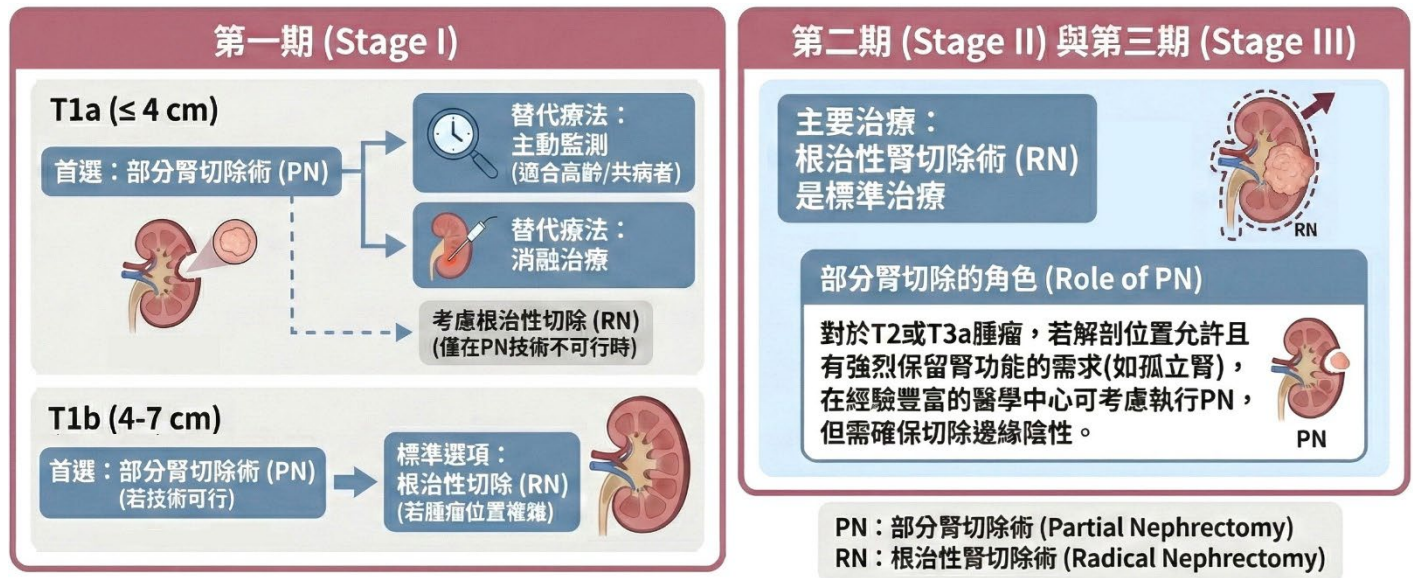
3.5 消融技術 (Ablative Techniques)

包括冷凍治療 (Cryotherapy) 與射頻消融 (Radiofrequency Ablation, RFA) 。

- **定位:** 作為不適合手術之 T1a 期患者的替代療法。

- **比較:** 與手術相比，消融治療的局部復發率略高，可能需要二次治療，但併發症較少且腎功能保存較佳。術前必須進行切片以確診。

3.6 RCC 早期局部處置建議



3.6.1 第一期 (Stage I)

- **T1a (≤ 4 cm):** 首選部分腎切除術 (PN)。替代療法包括主動監測 (適合高齡/共病者) 或消融治療。根治性切除僅在 PN 技術不可行時考慮。
- **T1b (4-7 cm):** 首選部分腎切除術 (PN) (若技術可行)。若腫瘤位置複雜，根治性切除 (RN) 亦為標準選項。

3.6.2 第二期 (Stage II) 與第三期 (Stage III)

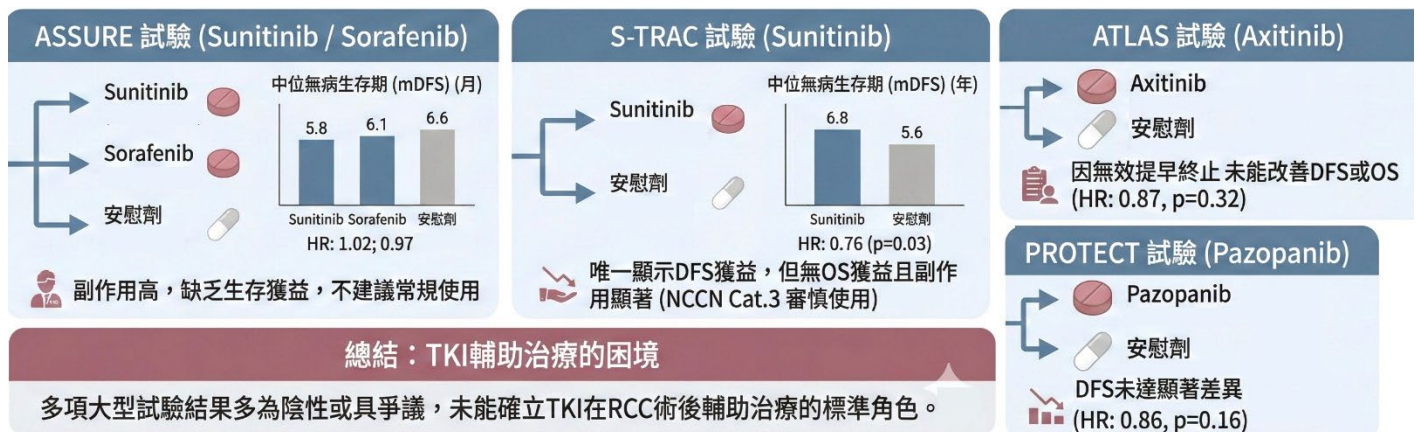
- **主要治療:** 根治性腎切除術 (RN) 是標準治療。
- **部分腎切除的角色:** 對於 T2 或 T3a 腫瘤，若解剖位置允許且有強烈保留腎功能的需求 (如孤立腎)，在經驗豐富的醫學中心可考慮執行 PN，但需確保切除邊緣陰性。

第四章、術後輔助治療與追蹤

- 對於手術完全切除後的早期 RCC 患者，復發風險為 20~30%，復發時間大多位於 1-2 年之間，3 年以上才復發的比例很少。
- 而高風險腎癌病患 (如 pT3, pT4, 或 N+)，術後復發風險可達 30-50%。過去十年間，醫學界致力於尋找有效的輔助治療，經歷了標靶藥物 (TKIs) 的多次失敗，終於在免疫檢查點抑制劑 (ICI)-pembrolizumab 上取得突破。

4.1 術後輔助性 VEGFR 標靶藥物 (TKIs) 的探索與挫敗

多項大型第三期臨床試驗評估了 TKIs 在輔助治療的角色，但結果多為陰性或具爭議性。



- S-TRAC 試驗是唯一顯示 TKI 具有 DFS 獲益的輔助試驗，這可能歸因於高風險篩選與較高的藥物劑量。但由於缺乏 OS 獲益且副作用顯著 NCCN 指引僅列為 Category 3 臨床使用需極為審慎。
- 其他 ASSURE、PROTECT、ATLAS 試驗陸續證實各項 TKI 如 Sunitinib、Sorafenib、Pazopanib 與 Axitinib 於 RCC 的輔助治療沒有顯著助益 (DFS 及 OS 皆無)。

表 4.1 術後輔助性 VEGFR 標靶藥物 (TKIs) 之關鍵試驗結果

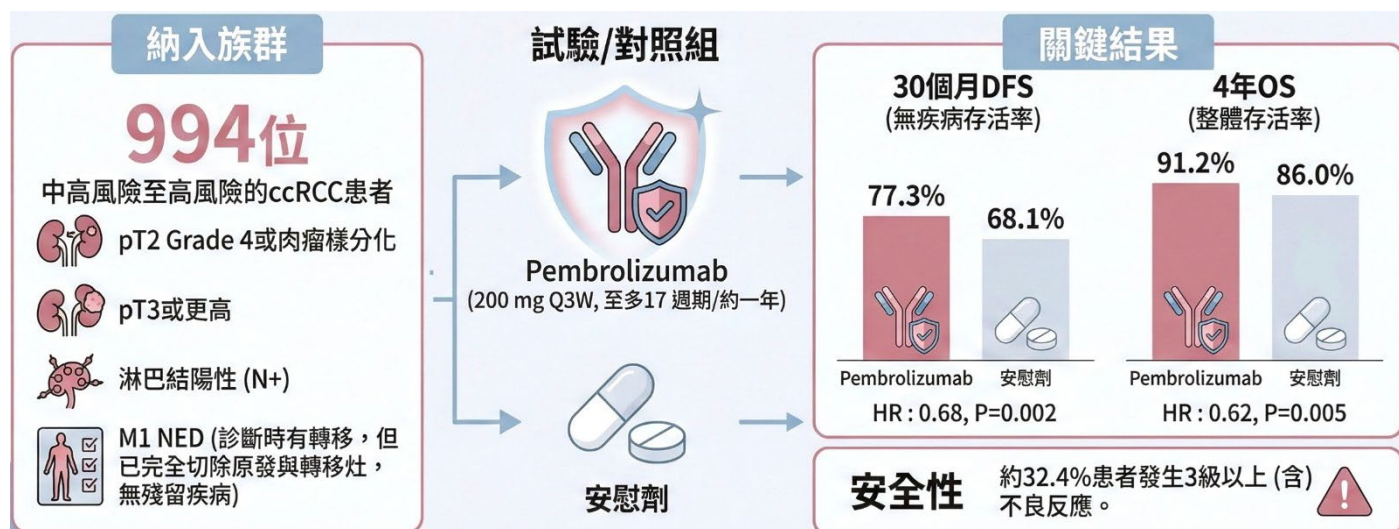
試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
ASSURE phase III RCT ⁽⁹⁾	1,943 名局限性高風險 RCC (pT1b G3-4, pT2-4, 或 N+)	Sunitinib vs. Sorafenib vs. 安慰劑	mDFS: 5.8 vs 6.1 vs 6.6 個月副作用比例高 大量患者減量或中斷治療
S-TRAC phase III RCT ⁽¹⁰⁾	615 位高風險 ccRCC 術後患者 主要為 pT3 或 N+	Sunitinib (50mg/d, 4 週服/2 週休，持續一年) vs. 安慰劑	mDFS: 6.8 年 vs 5.6 年 (HR: 0.76, p=0.03) OS 無顯著差異

			三級以上 AEs: 63.4%
PROTECT phase III RCT ⁽¹¹⁾	1,538 名 pT2 (high grade) 或 ≥ pT3 之 ccRCC 術後患者	Pazopanib (600 mg) vs. 安慰劑	DFS: (HR: 0.86, p=0.16)
ATLAS phase III RCT ⁽¹²⁾	724 名 ≥ pT2 或 N+ 之 ccRCC 術後患者	Axitinib (5 mg BID, 給予三年) vs. 安慰劑	試驗提前終止 DFS: (HR: 0.87, p=0.32)

ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial.

4.2 術後輔助性免疫療法的突破

KEYNOTE-564 試驗是目前唯一證實能顯著改善 DFS 並具備 OS 獲益的術後輔助治療研究。此里程碑式的結果徹底翻轉了腎癌術後輔助治療的臨床準則，奠定了 RCC 免疫輔助療法的核心地位。憑藉其 Category 1 實證數據，NCCN 指引已將 Pembrolizumab 列為高風險 ccRCC 患者術後輔助治療的標準方案。



試驗名稱	KEYNOTE-564, phase III, RCT ⁽¹³⁾
納入族群	994 位中高風險至高風險的 ccRCC 患者，包括： Pt2 Grade 4 或肉瘤樣分化、Pt3 或更高、淋巴結陽性 (N+)、M1 NED (診斷時有轉移，但已完全切除原發與轉移灶，無殘留疾病)
試驗/對照組	Pembrolizumab (200 mg Q3W, 至多 17 週期/約一年) vs. 安慰劑
關鍵結果	30 個月 DFS : 77.3% vs. 68.1% (HR :0.68, P=0.002) 4 年 OS: 91.2% vs 86.0% (HR: 0.62, P=0.005)

4.3 術後追蹤 (Follow-up)

術後追蹤的主要目的是早期發現局部復發或遠端轉移，以便及早介入。約 20-30% 的局限性腫瘤患者術後最終會復發，其中肺部是最常見的轉移部位 (50-60%)。復發多發生在術後 3 年內，但晚期復發 (> 5 年) 亦非罕見。(1)

NCCN 指引依據復發風險，制定了分層追蹤計畫 (Category 2B 建議)：

4.3.1 第 I 期 RCC 患者

風險相對較低，追蹤頻率較疏。

- **病史與理學檢查 (H&P):** 每年一次。
- **實驗室檢查:** 每年一次 (視臨床指徵)。
- **腹部影像:** 術後 3-12 個月進行基準線腹部 CT 或 MRI (首選)。之後每年一次持續 5 年。
- **胸部影像:** 每年一次胸部 X 光或 CT，持續至少 5 年。

4.3.2 第 II 期 RCC 患者

風險中等，影像檢查頻率增加。

- **腹部 CT 或 MRI:** 術後 2 年內，每 6 個月進行一次。之後改為每年一次，持續至第 5 年。
- **胸部影像:** 每年一次胸部 X 光或 CT，持續至少 5 年。

4.3.3 第 III 期 RCC 患者

高復發風險，需密切監測。

- **病史與理學檢查:** 術後 3 年內，每 3-6 個月一次；之後每年一次，直到第 5 年。
- **實驗室檢查:** 包含完整生化數值，頻率同上。
- **腹部 CT 或 MRI:** 術後 3-6 個月進行基準線檢查；之後每 3-6 個月一次，持續至少 3 年。
影像工具首選 CT 或 MRI；超音波 (US) 雖為選項但敏感度較低。
- **胸部影像:** 術後 3-6 個月進行基準線胸部 CT。之後每 3-6 個月一次 (首選 CT)，持續至少 3 年，之後每年一次直到第 5 年。

4.3.4 長期追蹤 (> 5 年)

NCCN 指引指出，5 年後的追蹤策略可視臨床狀況由醫師裁量。鑑於部分患者 (特別是低風險者) 可能出現極晚期復發，對於預期壽命長的患者，持續的年度追蹤可能具有潛在價值。

第五章、復發性或第四期疾病的初步評估與風險分層

對於轉移性腎細胞癌 (mRCC)，須結合患者的臨床特徵與實驗室數據，進行風險分層。

5.1 轉移性疾病的預後模型

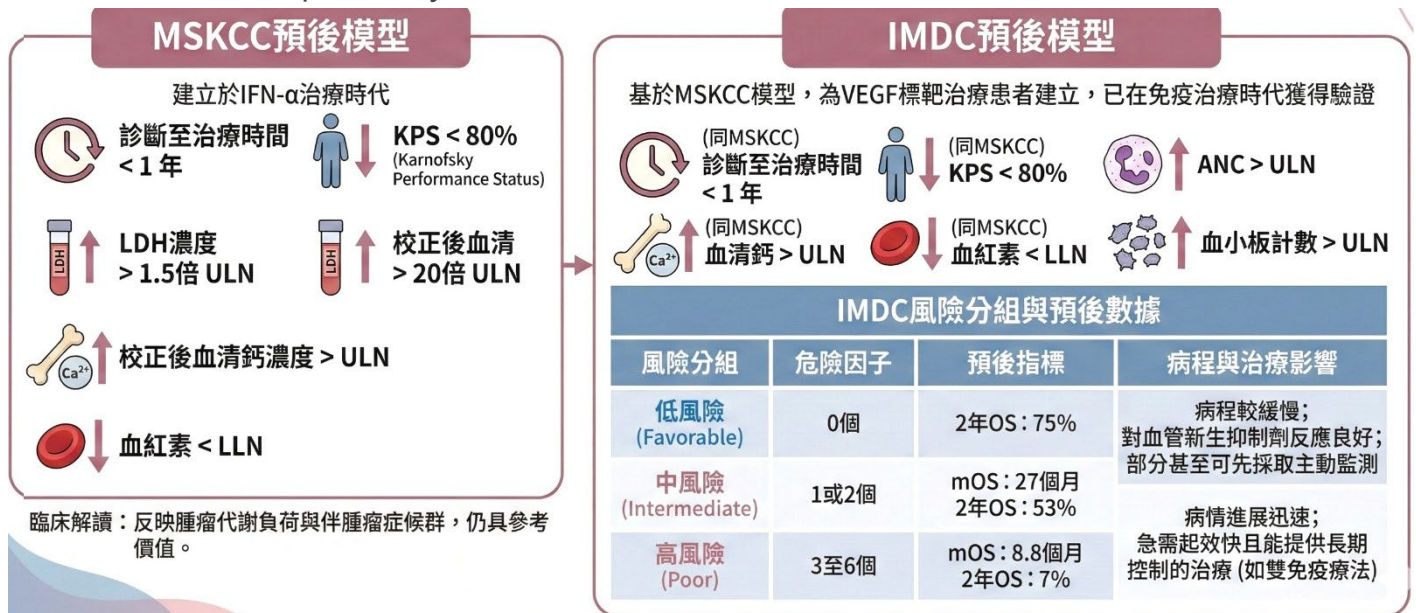
NCCN 指引強調兩種主要的預後模型：MSKCC 模型與 IMDC 模型。這些模型不僅用於預測存活期，更是決定第一線免疫聯合療法適用性的關鍵依據。

5.1.1 MSKCC 預後模型⁽¹⁴⁾

MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 所發展的模型最早被廣泛應用，建立於 IFN- α 治療時代。該模型定義了五個風險因子：

- 診斷至治療時間 < 1 年：反映腫瘤生長速度快，或診斷時即為晚期。
- KPS < 80%：反映患者受疾病影響的程度。
- LDH 濃度大於 > 1.5 倍 ULN：
- 校正後血清鈣濃度 > ULN。與骨轉移或腫瘤分泌 PTHrP 有關，是預後不良的強烈指標。
- 血紅素 < LLN。貧血反映慢性發炎狀態或骨髓受抑制。

臨床解讀：雖然此模型歷史悠久，但其中的因子(如 LDH 和鈣)反映了腫瘤的代謝負荷與伴腫瘤症候群 (Paraneoplastic syndromes)，至今仍具參考價值。



5.1.2 IMDC 預後模型 (15)

IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) 模型於 MSKCC 模型架構上，再加入另兩項獨立預後因子 (ANC, Plt)。此模型為接受 VEGF 標靶治

療的患者所建立，並已在免疫治療時代獲得驗證，是目前臨床試驗與指引中最主要的分層工具。它包含了六個獨立的預後不良因子：

- 診斷至治療時間 < 1 年：(同 MSKCC 模型)
- KPS < 80%：(同 MSKCC 模型)
- 血清鈣 > ULN：(同 MSKCC 模型)
- 血紅素 < LLN：(同 MSKCC 模型)
- ANC > ULN：反映全身性發炎反應。
- 血小板計數 > ULN：血小板增多症同樣是腫瘤相關發炎與侵襲性的標記。

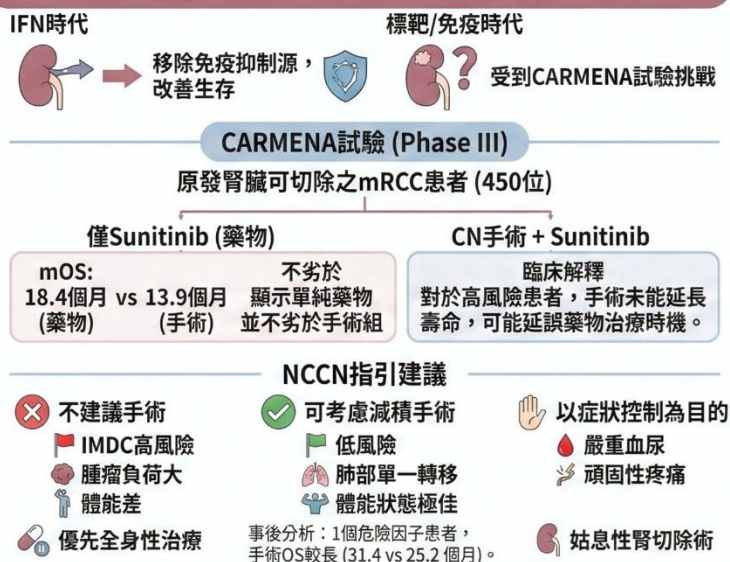
表 5.1.2 IMDC 風險分組與預後數據：

風險分組	危險因子	預後指標	病程與治療影響
低風險 (Favorable)	0 個	2 年 OS: 75%	病程較緩慢 對血管新生抑制劑反應良好 部分甚至可先採取主動監測
中風險 (Intermediate)	1 或 2 個	mOS: 27 個月 2 年 OS: 53%	病情進展迅速，急需起效快且能提供長期控制的治療 (如雙免疫療法)
高風險 (Poor)	3 至 6 個	mOS: 8.8 個月 2 年 OS: 7%	

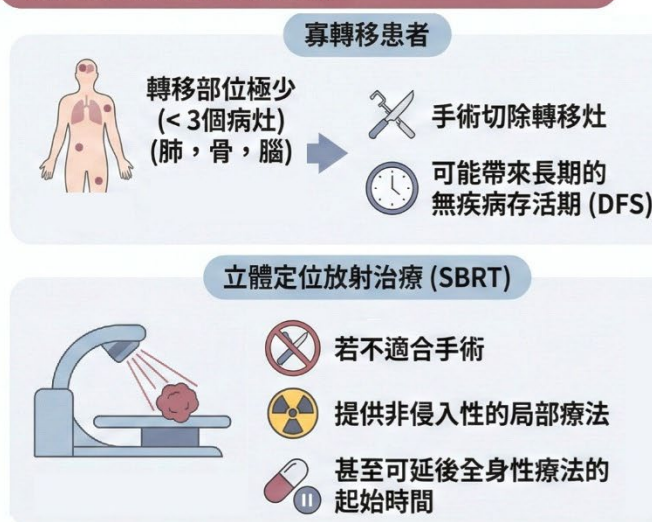
5.2 晚期疾病的手術治療角色 (Surgical Options)

雖然第 IV 期 RCC 主要依賴全身性治療，但外科手術在特定情境下仍扮演不可或缺的角色。

減積性腎切除術 (Cytoreductive Nephrectomy, CN) 的演變與建議



轉移病灶切除術與局部治療



雖然第IV期RCC主要依賴全身性治療，但外科手術在特定情境下仍扮演不可或缺的角色。

5.2.1 減積性腎切除術 (Cytoreductive Nephrectomy, CN)

- **時代演變。**在 IFN 治療時代，切除原發腫瘤被認為可以移除免疫抑制源，從而改善生存。然而在標靶與免疫治療時代，此觀念受到了 CARMENA 試驗的挑戰。

第 IV 期手術之適用性-第三期 CARMENA 試驗：⁽¹⁶⁾

- **試驗設計：**納入 450 位原發腎臟可切除之 mRCC 患者，比較「僅使用 Sunitinib」與「先進行腎切除術再使用 Sunitinib」。
- **結果 mOS：**18.4 個月 vs. 13.9 個月 (HR: 0.89)，顯示單純藥物並不劣於手術組。
- **臨床解讀：**這項研究顛覆了過去「確診後即手術」的常規。對於高風險患者，手術不僅未能延長壽命，反而可能因術後併發症延誤藥物治療的時機。

NCCN 指引建議：

- **不建議手術：**對於 IMDC 高風險患者，或腫瘤負荷大、體能差的患者，不應常規進行減積性腎切除。應優先給予全身性治療。
- **可考慮減積手術：**對於低風險患者、肺部單一轉移或體能狀態極佳的患者，手術切除原發灶後再治療仍可能獲益。事後分析顯示，對於只有 1 個危險因子的患者，手術組的 OS 較長 (31.4 vs 25.2 個月)。
- **以症狀控制為目的：**若患者出現嚴重血尿、頑固性疼痛等症狀，姑息性腎切除術 (palliative nephrectomy) 仍是必要的選擇。

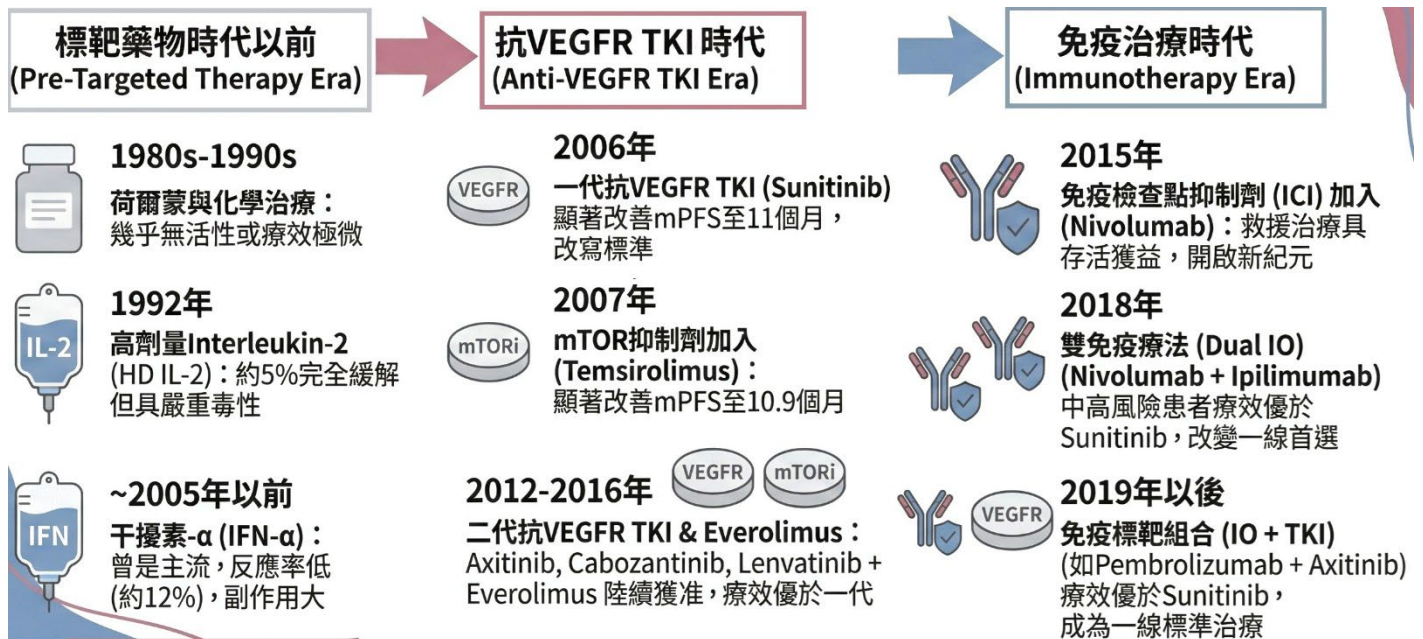
5.2.2 轉移病灶切除術與局部治療 (Metastasectomy & Local Therapies)

- **寡轉移患者：**即轉移部位極少，通常定義為 < 3 個病灶，且位於肺、骨或腦。這類患者手術切除轉移灶可能帶來長期的 DFS。
- **立體定位放射治療 (SBRT)：**若不適合手術，SBRT 提供了非侵入性的局部療法，甚至可延後全身性療法的起始時間。

第六章、轉移性透明腎細胞癌 (ccRCC) 的全身性治療

- 透明細胞癌是腎癌中最常見的組織型態，其分子特徵包含 VEGF 過度表現與高度 PD-L1 表達。因此治療策略集中於抗血管新生 (VEGF-TKI) 與免疫檢查點抑制 (IO)。
- NCCN 指引針對不同風險族群 (低風險 vs 中高風險)，推薦療法的順序亦有所不同。

6.1 轉移性 ccRCC 全身性療法的歷史發展脈絡⁽²⁾



- 標靶藥物時代以前：mRCC 治療大多以高劑量 IL-2、或是 IFN-α 等細胞激素療法為主，反應率低，且副作用高。但有效的患者可維持長期存活。
- 抗 VEGFR TKI 時代：透明細胞癌與 VHL 突變高度相關，會造成過多的 HIF 進入細胞核，引發包括 VEGF 在內大量低氧誘導基因的轉錄，造成血管新生與細胞增長。因此 VEGFR 為治療 ccRCC 重要的標的之一。2005 年首個抗 VEGF 的口服標靶 Sorafenib 被證實於 ccRCC 之顯著效果，改寫了轉移性 ccRCC 的一線治療標準。
- RCC 的免疫特性：多項研究顯示，無論是在透明或非透明細胞型 RCC 中，皆可在大多腫瘤細胞膜與腫瘤浸潤單核細胞上觀察到 PD-L1 表達。因此 PD-1/PD-L1 亦為治療 ccRCC 重要的標的之一。免疫療法的加入，更大程度延長病人存活。後續雙免疫療法、與免疫+抗 VEGF 標靶組合成為一線黃金標準。

表 6.1.1：轉移性 ccRCC 全身性療法的歷史發展里程碑⁽¹⁾⁽²⁾

年代	療法類型	里程碑介紹
1980s-	荷爾蒙與化學治療	荷爾蒙療法與細胞毒性化療對 mRCC 幾乎沒有活

1990s		性或療效極微
1992 年	高劑量 Interleukin-2 (HD IL-2)	高劑量 IL-2 療法約 5%病患可達到完全緩解且療效持久 但具嚴重的血管與心血管毒性
~2005 年以前	干擾素-α (IFN-α)	曾是轉移性 RCC 治療的主流 但反應率僅約 12% 且副作用大
2006 年	一代抗 VEGFR TKI 療法	Sunitinib 於第 III 期試驗證實 相較於 IFN-α 能顯著改善 mPFS 至 11 個月 改寫 mRCC 治療標準
2007 年	mTOR 抑制劑加入	Temsirolimus 亦被證實相較於 IFN-α 能顯著改善 mPFS 至 10.9 個月
2012-2016 年	二代抗 VEGFR TKI 療法	Axitinib 、 Cabozantinib 及 Lenvatinib 聯合 Everolimus 的二線療法陸續獲准 療效甚至優於一代 Sunitinib
2015 年	免疫檢查點抑制劑 (ICI) 的加入	Nivolumab 獲 FDA 核准，證明在救援治療中具存活獲益，開啟免疫治療新紀元。
2018 年	雙免疫療法 (Dual IO)	Nivolumab + Ipilimumab 組合於中高風險患者上證實療效優於 Sunitinib 改變一線首選
2019 年以後	免疫標靶組合 (IO + TKI)	多項 IO + TKI (如 Pembrolizumab + Axitinib) 療法陸續證實療效優於 Sunitinib 成為一線標準治療。

IO: immunotherapy; mPFS: median progression-free survival; RCC: renal cell carcinoma; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

6.1.2 抗 VEGFR TKI 藥物發展與差異

第一代標靶：Sorafenib、Sunitinib與Pazopanib (均為多靶點藥物)			
 Sorafenib (Nexavar®) 亦能抑制Raf路徑，為mRCC標靶治療的先驅。	 Sunitinib (Sutent®) 更強的VEGFR抑制力，首個被證實顯著優於IFN-α之療法，長期以來被視為轉移性腎癌的第一線標準治療。	 Pazopanib (Votrient®) 對於RAF、PDGFR抑制較低，皮膚與黏膜副作用較前兩者少。	
第二代標靶：Cabozantinib、Lenvatinib、Axitinib與Tivozanib (主要抗VEGFR)			
 Cabozantinib (Cabometyx®) 能額外抑制MET與AXL，克服部分RCC抗藥性。	 Lenvatinib (Lenvima®) 能額外抑制FGFR。	 Axitinib (Inlyta®) 高選擇性，幾乎只針對VEGFR。	 Tivozanib (Fotivda®) 高選擇性的強效VEGFR抑制劑。半衰期長且耐受性較佳。

第一代標靶：Sorafenib、Sunitinib 與 Pazopanib (均為多靶點藥物)

- **Sorafenib (Nexavar®)**：亦能抑制 Raf 路徑，為 mRCC 標靶治療的先驅。
- **Sunitinib (Sutent®)**：更強的 VEGFR 抑制力，首個被證實顯著優於 IFN-α 之療法，長期以來被視為轉移性腎癌的第一線標準治療。

- **Pazopanib** (Votrient®)：對於 RAF、PDGFR 抑制較低，皮膚與黏膜副作用較前兩者少。

第二代標靶：Cabozantinib、Lenvatinib、Axitinib 與 Tivozanib (主要抗 VEGFR)

- **Cabozantinib** (Cabometyx®)：能額外抑制 MET 與 AXL，克服部分 RCC 抗藥性。
- **Lenvatinib** (Lenvima®)：能額外抑制 FGFR。
- **Axitinib** (Inlyta®)：高選擇性，幾乎只針對 VEGFR。
- **Tivozanib** (Fotivda®)：高選擇性的強效 VEGFR 抑制劑。半衰期長且耐受性較佳。

表 6.1.2 抗 VEGFR TKI 藥物比較表

TKI/用法	非 VEGFR 標的	PK	非 VEGFR 副作用	備註
Sorafenib (400 mg PO BIDAC)	BRAF, CRAF, FLT-3, KIT, PDGFR, RET	Oral BA: 38-49% M: CYP3A4 E: t1/2: 25-48 hrs	QTc 延長 HSFR TSH 抑制 肝毒性	缺乏與現有強效療法之比較 後線亦少用
Sunitinib (50 mg PO QD 吃 4 週休 2 週)	CSF-1R, FLT3, KIT, PDGFR, RET	M: CYP3A4 E: t1/2: 40-60 hrs	QTc 延長 肝毒性 TMA TSH 抑制 ONJ	已非 RCC 首選 2018 年以前 RCC 治療首選之一
Pazopanib (800 mg PO QDAC)	FGFR, KIT, Lck, PDGFR	M: CYP3A4, less: 1A2 & 2C8 E: t1/2: 31 hrs	QTc 延長 肝毒性 TMA ILD 甲狀腺低下 感染	COMPARZ 試驗證實與 Sunitinib 療效相當
Cabozantinib (40 mg PO QDAC)	AXL, FLT-3, KIT, MET, RET, ROS1, TYRO3, TRKB, TIE-2	M: CYP3A4 E: t1/2: 99 hrs	HSFR, 肝毒性 腎上腺機能不全, ONJ 低血鈣	於 CABOSUN 試驗證實 PFS 療效優於 Sunitinib
Lenvatinib (18~24 mg PO QD)	FGF, KIT, PDGFRA, RET	M: CYP3A E: t1/2: 28 hrs	QTc 延長 腎毒性 甲狀腺低下 ONJ 低血鈣	試驗以合併療法為主 (+ IO or mTORI)
Axitinib	KIT, PDGFR	Oral BA: 58%	肝毒性 甲狀腺低	專一性高

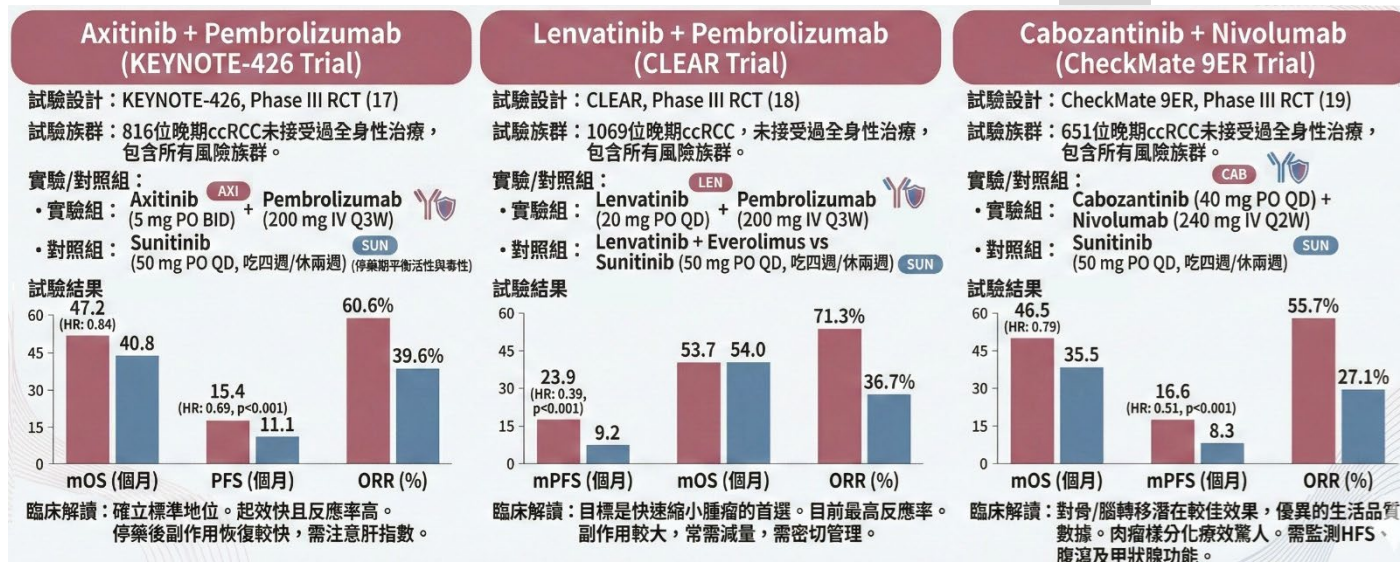
(5 mg PO BID)		M: CYP3A4, less: 1A2 & 2C9 E: t1/2: 2.5-6.1 hrs	下	半衰期短 需 BID 服用 但停藥方便
Tivozanib (1.34 mg PO QD 吃 3 週休 1 週)	KIT, PDGFR	M: CYP3A4 E: t1/2: 111 hrs	酒石黃過敏	三線後使用 專一性極高 半衰期長

6.2 一線首選療法-適用於所有風險族群

IO + TKI 聯合療法為目前的黃金標準，一線 ccRCC 患者所有風險均適用療法包括：

- Axitinib + Pembrolizumab (KEYNOTE-426 trial) (Category 1)
- Lenvatinib + Pembrolizumab (CLEAR trial) (Category 1)
- Cabozantinib + Nivolumab (CheckMate 9ER trial) (Category 1)

以下詳細解析各療法的樞紐試驗數據與臨床意義。(試驗詳細結果詳見表 6.2)



6.2.1 Axitinib + Pembrolizumab (17)

本療法結合了強效 VEGFR 抑制劑與 PD-1 抑制劑，優勢在於起效快且反應率高。

- KEYNOTE-426 試驗證實 Axitinib 與 pembrolizumab 合併療法之療效顯著優於 Sunitinib，確立 IO+TKI 作為全風險族群、且無論 PD-L1 表現度高低之標準治療地位。
- Axitinib 的半衰期短，若出現副作用，停藥後恢復較快，但需注意肝指數上升。
- 註：對照組 Sunitinib 兩週的停藥期，是為了能讓體內藥物濃度下降，在維持抗腫瘤活性

與避免藥物蓄積引發過度毒性之間取得平衡。

6.2.2 Lenvatinib + Pembrolizumab ⁽¹⁸⁾

- Lenvatinib 是極為強效的 FGFR/VEGFR 抑制劑，其與 Pembrolizumab 聯合療法於 CLEAR 試驗顯示了目前最高的反應率數據。mPFS 可達 23.9 個月 (對比 Sunitinib 組的 9.2 個月)。
- 然而此試驗中 Lenvatinib 起始劑量為 20 mg，副作用較大 (高血壓、蛋白尿、疲倦)，臨床上常需減量。需密切協助患者進行副作用管理。

6.2.3 Cabozantinib + Nivolumab ⁽¹⁹⁾

Cabozantinib 是一種獨特的多靶點 TKI，除了抑制 VEGFR，還抑制 MET 和 AXL，這兩個靶點被認為與抗藥性有關。CheckMate 9ER 試驗證實其與 Nivolumab 組合之效果。

- Cabozantinib 對骨轉移或腦轉移具潛在較佳效果，以及優異的耐受性。
- 在次族群分析中，對於帶有肉瘤樣分化這種預後極差的亞型，此組合展現了驚人的療效。需監測 HFS、腹瀉及甲狀腺功能。

表 6.2 適用於所有風險族群之 ccRCC 一線療法關鍵試驗

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
KEYNOTE-426 (Phase III) ⁽¹⁷⁾	816 位晚期 ccRCC 且未曾治療者 (包含所有風險族群)	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	mOS: 47.2 vs. 40.8 個月 (HR: 0.84, CI: 0.71-0.99) mPFS: 15.4 vs. 11.1 個月 (p<0.001) ORR: 60.6% vs. 39.6%
CLEAR (Phase III) ⁽¹⁸⁾	1,069 位晚期 ccRCC 且未曾治療者 (包含所有風險族群)	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib (及 Len+Eve)	mPFS: 23.9 vs. 9.2 個月 (HR: 0.39) mOS: 53.7 vs. 54.0 個月 ORR: 71.3% vs. 36.7%
CheckMate 9ER (Phase III) ⁽¹⁹⁾	651 位晚期 ccRCC 且未曾治療者 (包含所有風險族群)	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	mOS: 46.5 vs. 35.5 個月 (HR: 0.79, 95%CI: 0.65-0.96) mPFS: 16.6 vs. 8.3 個月 (HR: 0.51, p<0.001) ORR: 55.7% vs. 27.1%

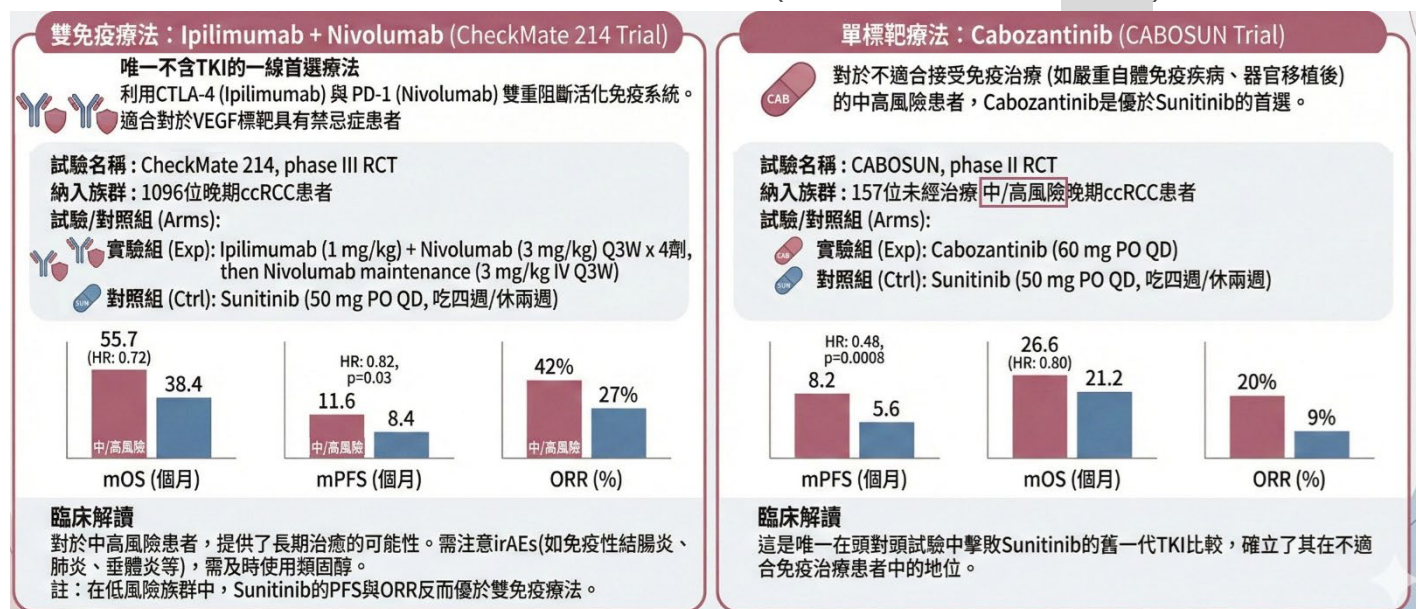
ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; HR: hazard ratio mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial.

6.3 僅適用於中/高風險 (Intermediate/Poor Risk) 之一線療法

對於中高風險 ccRCC 患者，適用療法如下：

- **雙免疫療法：Ipilimumab + Nivolumab (CheckMate 214 trial)**。適合對於 VEGF 標靶具有禁忌症患者。(Category 1)
- **單標靶療法：Cabozantinib (CABOSUN trial)**。適合對於免疫療法具有禁忌症患者。(Category 2A)

以下詳細解析各療法的樞紐試驗數據與臨床意義。(試驗詳細結果詳見表 6.3)



6.3.1 Ipilimumab + Nivolumab (雙免疫療法) ⁽²⁰⁾

為唯一不含 TKI 的一線首選療法，利用 CTLA-4 (Ipilimumab) 與 PD-1 (Nivolumab) 的雙重阻斷來活化免疫系統。CheckMate 214 試驗證實其顯著優於 Sunitinib 的效果。

- 對於中高風險患者，雙免疫療法提供了長期治癒的可能性。但需注意 irAEs，如免疫性結腸炎、肺炎、垂體炎等，需及時使用類固醇。
- 雙免疫療法不適用低風險患者。在低風險族群中，Sunitinib 的 PFS 與 ORR 反而優於雙免疫療法，故雙免疫療法不建議低風險族群患者使用。

6.3.2 Cabozantinib 單藥 ⁽²¹⁾

對於不適合接受免疫治療(如患有嚴重自體免疫疾病、器官移植後)的中高風險患者，

Cabozantinib 是優於 Sunitinib 的首選。

- 一二代 TKI 頭對頭對比試驗。CABOSUN 二期試驗證實二代 Cabozantinib 的療效顯著優於一代 Sunitinib，但僅適用於中高風險患者。

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
CheckMate 214, phase III RCT⁽²⁰⁾	1,096 位晚期 ccRCC 患者 (主要觀察中/高風險族群)	Ipilimumab + Nivolumab (4 劑後以 Nivolumab 維持) vs. Sunitinib	中/高風險族群: mPFS: 11.6 vs. 8.4 個月 (HR: 0.82; p=0.03) mOS: 55.7 vs. 38.4 個月 (HR: 0.72, 95%CI 0.62-0.83) ORR: 42% vs. 27%
CABOSUN Phase II trial, single arm⁽²¹⁾	157 位未經治療的中/高風險晚期 ccRCC 患者	Cabozantinib (60 mg QD) vs. Sunitinib	mPFS: 8.2 vs. 5.6 個月 (HR: 0.48, p=0.0008) mOS: 26.6 vs. 21.2 個月 (HR: 0.80, 95%CI: 0.53-1.21) ORR: 20% vs. 9%

註：CheckMate 214 試驗低風險族群的 mOS 為 Sunitinib 組表現較佳。ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; HR: hazard ratio mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial.

6.4 二線療法-曾接受過免疫治療的患者 (Prior IO Therapy)⁽¹⁾

- 二線治療的選擇取決於一線使用了什麼藥物，治療策略區分為「曾接受過免疫治療 (Prior IO)」與「未曾接受過免疫治療 (IO Naïve)」。
- 目前大多數患者一線都會使用含 IO 的療法，因此這群患者是臨床大宗。主要的策略是轉換使用未曾用過的 TKI 機制，或使用新型機轉藥物。

二線可用療法 (Prior IO Therapy): 皆為 NCCN 指引 Category 2A 建議

- Cabozantinib (METEOR trial) (Category 2A)
- Tivozanib (TIVO-3 trial) (Category 2A)
- Belzutifan (LITESPARK-005 trial) (Category 2A)
- Lenvatinib + Everolimus (Study 205 trial) (Category 2A)

以下詳細解析各療法的樞紐試驗數據與臨床意義。(試驗詳細結果詳見表 6.4)

二線療法總覽：曾接受過免疫治療的患者 (Prior IO Therapy)

Cabozantinib (METEOR Trial) CAB

試驗設計與族群 (Design & Population):

Phase III METEOR, 658位曾接受過VEGFR TKI治療的ccRCC患者

實驗/對照組 (Arms):

實驗組 (Exp):

CAB Cabozantinib (60 mg PO QD)

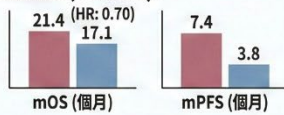
對照組 (Ctrl):

EVE Everolimus (5 mg PO QD)

臨床解讀 (Interpretation):

廣效靶點(MET/AXL)可克服對前線TKI的抗藥性

試驗結果 (Results):



Tivozanib (TIVO-3 Trial) TIV

試驗設計與族群 (Design & Population):

Phase III TIVO-3, 350位已接受過2-3線治療ccRCC患者

實驗/對照組 (Arms):

實驗組 (Exp):

TIV Tivozanib 1.34 mg PO QD (吃3週休1週)

對照組 (Ctrl):

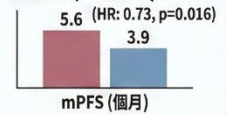
SOR Sorafenib 400 mg PO BID

臨床解讀 (Interpretation):

高選擇性VEGFR TKI, 半衰期長, 對非VEGF靶點影響小。

副作用相對較輕, 適合身體較虛弱或多線治療患者

試驗結果 (Results):



6.4.1 Cabozantinib (Category 2A) ⁽²²⁾

二線 Cabozantinib 其廣效的靶點 (MET/AXL) 可克服對前線 TKI 的抗藥性。

- METEOR 試驗證實其顯著優於傳統二線療法 Everolimus 之療效。

6.4.2 Tivozanib (Category 2A) ⁽²³⁾

一種高選擇性的 VEGFR TKI，其半衰期長且對非 VEGF 靶點影響小，因此副作用 (如疲倦、HFS) 相對較輕。對於身體較虛弱或已接受多線治療的患者，是極佳的三線或四線選擇。

- TIVO-3 試驗證實於第三線 (含) 以後使用 Tivozanib，療效顯著優於 Sunitinib。

6.4.3 Belzutifan (Category 2A) ⁽²⁴⁾

- 新機轉：Belzutifan 為一種口服 HIF-2 α 抑制劑。在 ccRCC 中，VHL 基因突變導致 HIF-2 α 累積，驅動腫瘤生長。為後線治療提供非免疫與非 VEGFR 標靶之選擇。

Belzutifan (LITESPARK-005 Trial) BEL

試驗設計與族群 (Design & Population):

Phase III LITESPARK-005, 晚期ccRCC接受過1-3線治療 (含 ≥ 1 IO & ≥ 1 VEGFR-TKI)

實驗/對照組 (Arms):

實驗組 (Exp):

BEL Belzutifan (120 mg PO QD)

對照組 (Ctrl):

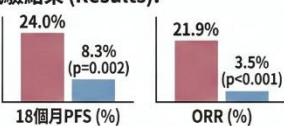
EVE Everolimus (10 mg PO QD)

臨床解讀 (Interpretation):

提供非TKI/非IO的新機制(HIF-2 α 抑制劑)。

副作用獨特(貧血/低血氧), 需監測Hb。停藥比率較低

試驗結果 (Results):



Lenvatinib + Everolimus (Study 205 Trial) LEN EVE

試驗設計與族群 (Design & Population):

Phase II Study 205 (2015), 納入晚期ccRCC

實驗/對照組 (Arms):

實驗組 (Exp):

LEN EVE Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)

對照組 (Ctrl 1):

Lenvatinib單藥 (24 mg)

對照組 (Ctrl 2):

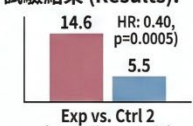
Everolimus單藥 (10 mg)

臨床解讀 (Interpretation):

唯一結合TKI與mTOR抑制劑療法, 提供垂直阻斷VEGF路徑效果。

適合體能狀態良好、能耐受加成副作用的患者

試驗結果 (Results):



- LITESPARK-005 試驗證實其 PFS 優於傳統二線療法 Everolimus 之效果。然而 18 個月 OS 未達顯著差異。
- 對於已用盡 TKI 和 IO 的患者，這提供了非 TKI/非 IO 的治療機制。Belzutifan 的副作用譜系獨特，主要為貧血和低血氧，需監測 Hb。停藥比率較 Everolimus 組為低。

6.4.4 Lenvatinib + Everolimus (Category 2A) ⁽²⁵⁾

這組 TKI + mTOR 抑制劑的組合，提供垂直阻斷 VEGF 路徑的效果。

- **Study 205** 試驗展現了此組合療法顯著優於任一單藥療法的 PFS。但副作用不容小覷。通常保留給體能狀態良好，且需要強效腫瘤控制的患者。

表 6.4 適合曾經受過免疫療法患者二線療法之關鍵試驗

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
METEOR phase III RCT ⁽²²⁾	658 位曾接受過 VEGFR TKI 治療的 ccRCC 患者	Cabozantinib (60 mg QD) vs. Everolimus	mOS: 21.4 vs. 17.1 個月 (HR: 0.70; p=0.0002) mPFS: 7.4 vs. 3.8 個月 ORR: 21% vs. 5%
TIVO-3 phase III RCT ⁽²³⁾	350 位已接受過 2-3 線治療的 ccRCC 患者	Tivozanib (1.34 mg QD) vs. Sorafenib	mPFS: 5.6 vs. 3.9 個月 (HR: 0.73; p=0.016) 嚴重 TRAEs: 11% vs 19%
LITESPARK-005 phase III RCT ⁽²⁴⁾	晚期 ccRCC 且接受過 1-3 線治療 (須含 IO 與 VEGFR-TKI)	Belzutifan (120 mg QD) vs. Everolimus	18 個月 PFS 率: 24.0% vs. 8.3% (p=0.002) ORR: 21.9% vs. 3.5% 因副作用停藥比率: 5.9% vs 14.7%
Study 205 phase II trial ⁽²⁵⁾	晚期 ccRCC 患者	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus alone vs. Lenvatinib alone	mPFS: 14.6 vs. 7.6 個月 (HR: 0.40, p=0.0005) 3 級以上 AEs: 71% vs. 78% vs. 50%

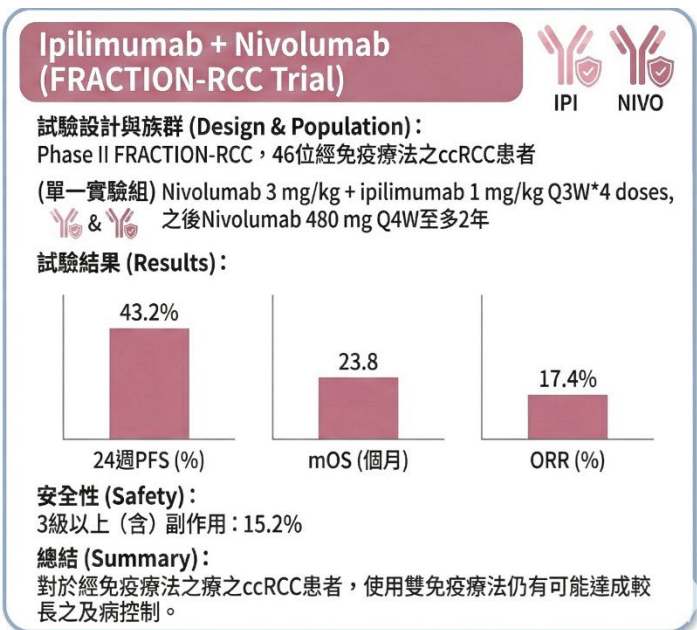
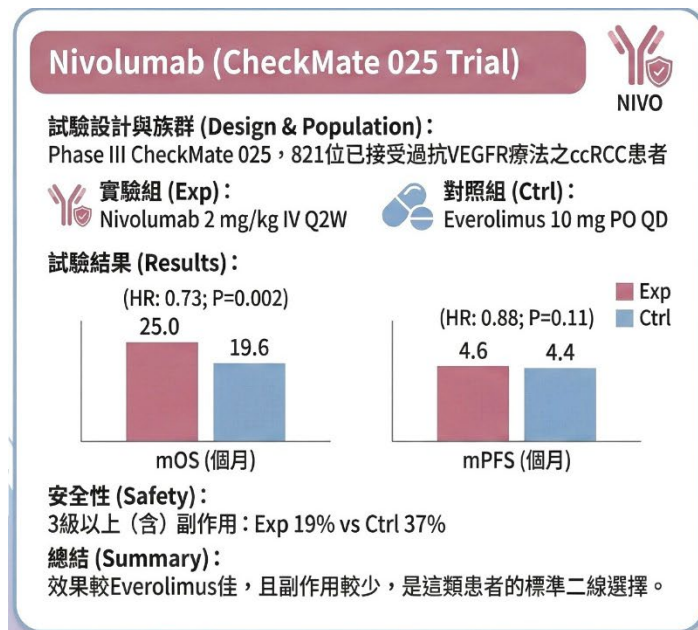
ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; HR: hazard ratio mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial. TRAEs: treatment-related adverse events.

6.5 二線療法-未曾接受過免疫治療的患者 (IO Naïve)

若患者一線僅接受過 TKI，二線應優先引入免疫治療。此類患者選擇包括：

- **Nivolumab 單藥 (CheckMate 025 trial) (Category 2A)**
- **Ipilimumab + Nivolumab 雙免疫療法 (FRACTION-RCC trial) (Category 2A)**

以下詳細解析各療法的樞紐試驗數據與臨床意義。(試驗詳細結果詳見表 6.5)



6.5.1 Nivolumab (Category 2A) ⁽²⁶⁾

- 試驗結果：第 III 期 CheckMate 025 試驗證實，經抗 VEGFR 療法之 ccRCC 患者，使用第二線 Nivolumab 單藥療法，仍能達到顯著優於 Everolimus 之療效。且副作用較少，是這類患者的標準二線選擇。⁽²⁶⁾

6.5.2 Ipilimumab + Nivolumab ⁽²⁷⁾

- 試驗結果：第 II 期 FRACTION-RCC 試驗證實，即使經免疫療法之 ccRCC 患者，使用雙免疫療法仍有可能達成較長之疾病控制。⁽²⁷⁾
- 療程：Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg Q3W*4 doses, 之後 Nivolumab 480 mg Q4W 至多 2 年。

表 6.5 未曾接受過免疫治療的患者-二線療法關鍵試驗結果

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
CheckMate 025 (Phase III) ⁽²⁶⁾	821 位曾接受過抗 VEGFR 療法失敗的晚期 ccRCC 患者	Nivolumab (2 mg/kg Q2W) vs. Everolimus (10 mg QD)	mOS: 25.0 vs. 19.6 個月 (HR: 0.73) 3 級以上副作用: 19% vs. 37%
FRACTION-RCC (Phase II) ⁽²⁷⁾	46 位已接受過免疫療法治療後惡化的 ccRCC 患者	試驗組：Ipilimumab + Nivolumab (聯合誘導後改以單藥維持)	ORR: 17.4% 24 週 PFS: 43.2% mOS: 23.8 個月

ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; HR: hazard ratio mOS: median overall survival;

ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

第七章、非透明細胞腎細胞癌 (nccRCC) 的全身性治療

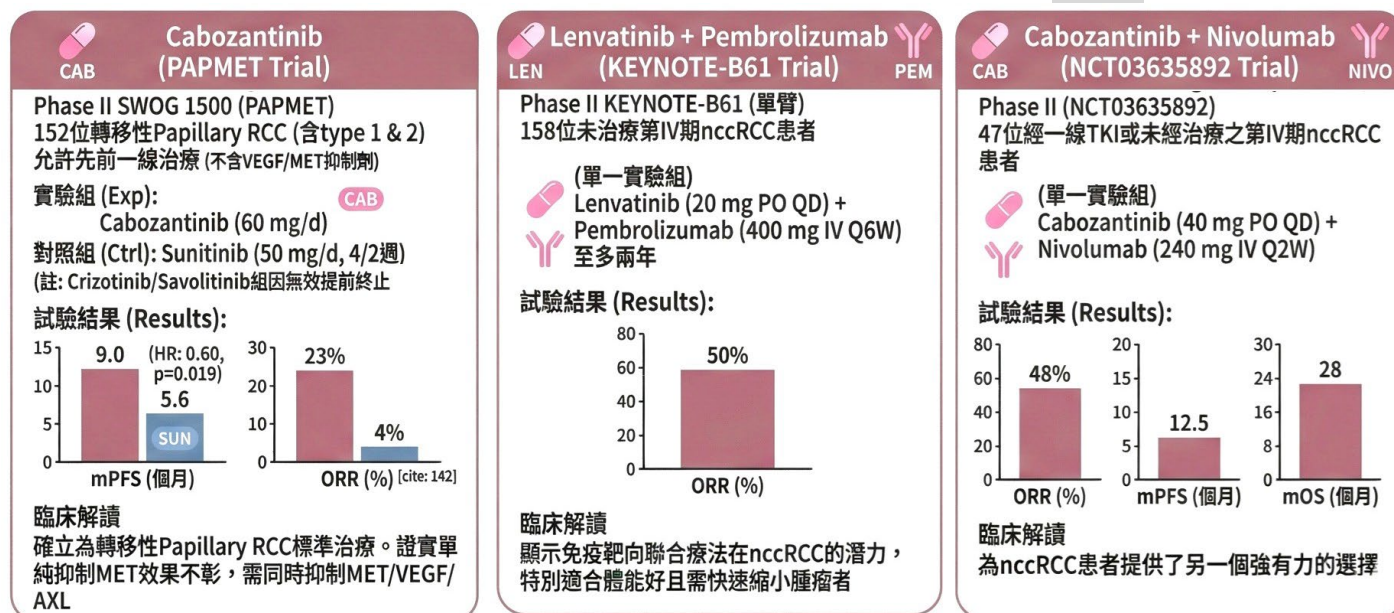
- 非透明細胞腎細胞癌 (nccRCC) 並非單一疾病，而是在組織學、遺傳學及臨床表現上極具異質性的惡性腫瘤，約佔所有腎細胞癌的 15-20%。其亞型包括乳頭狀腎細胞癌、難染細胞癌、集尿管癌、髓質癌以及未分類的腎細胞癌。(1)
- 由於過往大多數腎癌的第三期臨床試驗針對透明細胞癌，導致 nccRCC 的標準治療證據等級相對較低。然而隨著對分子生物學的理解加深 (例如 MET 通路在乳頭狀腎癌中的角色)，NCCN 指引已開始針對不同亞型提供更具特異性的建議。

7.1 nccRCC 治療原則與首選療法 (Preferred Regimens)

對於復發或第 IV 期的 nccRCC 患者，NCCN 指引建議優先參與臨床試驗。因為目前尚無單一藥物對所有 nccRCC 亞型均展現出如 ccRCC 般的壓倒性療效。若無法參與臨床試驗，則依據風險分層與組織型態選擇藥物。建議的首選療法如下：

- 參與臨床試驗 (Clinical Trial)
- Cabozantinib (Category 2A)
- Lenvatinib + Pembrolizumab (Category 2A)
- Cabozantinib + Nivolumab (Category 2A)

以下詳細解析各療法的樞紐試驗數據與臨床意義。(試驗詳細結果詳見表 7.1)



7.1.1 臨床試驗 (Clinical Trial)

- 臨床解讀：由於 nccRCC 的異質性，標準治療的效果往往不如預期。如，集尿管癌的生

物行為更接近泌尿上皮癌，而乳頭狀腎癌則常涉及 *MET* 基因突變。因此，鼓勵患者進入針對特定分子標靶的試驗是改善預後的關鍵。

7.1.2 Cabozantinib-Category 2A ⁽²⁸⁾

- **藥理機制**：Cabozantinib 能同時抑制 VEGFR、*MET* 及 AXL。
- **乳頭狀腎癌 (尤其是第一型) 特性**：由於常表現出 *MET* 原癌基因的擴增或突變，Cabozantinib 對 *MET* 的抑制作用使其成為邏輯上的首選。
- **試驗證據**：基於 SWOG 1500 (PAPMET) 試驗結果，Cabozantinib 在 PFS 上優於 Sunitinib，確立了其作為 nccRCC (特別是乳頭狀亞型) 首選治療的地位。此試驗是 nccRCC 治療史上的里程碑。且單純抑制 *MET* (如: Savolitinib) 的效果不彰。

7.1.3 Lenvatinib + Pembrolizumab- Category 2A ⁽²⁹⁾

- **藥理機制**：結合了強效的 VEGFR/FGFR 抑制劑與 PD-1 免疫檢查點抑制劑。
- **試驗證據**：KEYNOTE-B61 單臂第二期試驗證實此聯合療法可達 50% ORR，顯示出免疫靶向聯合療法在 nccRCC 的潛力，特別是對於體能狀態良好的患者。

7.1.4 Cabozantinib + Nivolumab- Category 2A ⁽³⁰⁾

- **藥理機制**：結合 *MET*/VEGFR 抑制與 PD-1 阻斷。
- **試驗證據**：第二期試驗 (NCT03635892) 證實此聯合療法可達 48% ORR，12.5 個月的 mPFS 以及 28 個月的 mOS。這為 nccRCC 患者提供了另一個強有力的選擇。

表 7.1 nccRCC 一線首選療法關鍵試驗結果

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
SWOG 1500 (PAPMET), phase II RCT ⁽²⁸⁾	152 位轉移性乳頭狀腎癌 允許接受過一線治療	Cabozantinib (60 mg/d) (Crizotinib, Savolitinib 組因無效提前終止) vs. Sunitinib	mPFS: 9.0 vs. 5.6 個月 (HR: 0.60; p=0.019) ORR: 23% vs. 4% OS: 21.5 vs. 17.3 個月 (無統計顯著差異)
KEYNOTE-B61, phase II trial ⁽²⁹⁾	158 位未經治療的第 IV 期 nccRCC 患者	Lenvatinib (20 mg QD) + Pembrolizumab (400 mg Q6W)	ORR: 50%
NCT03635892,	47 位未經治療或	Cabozantinib (40 mg	ORR: 48%

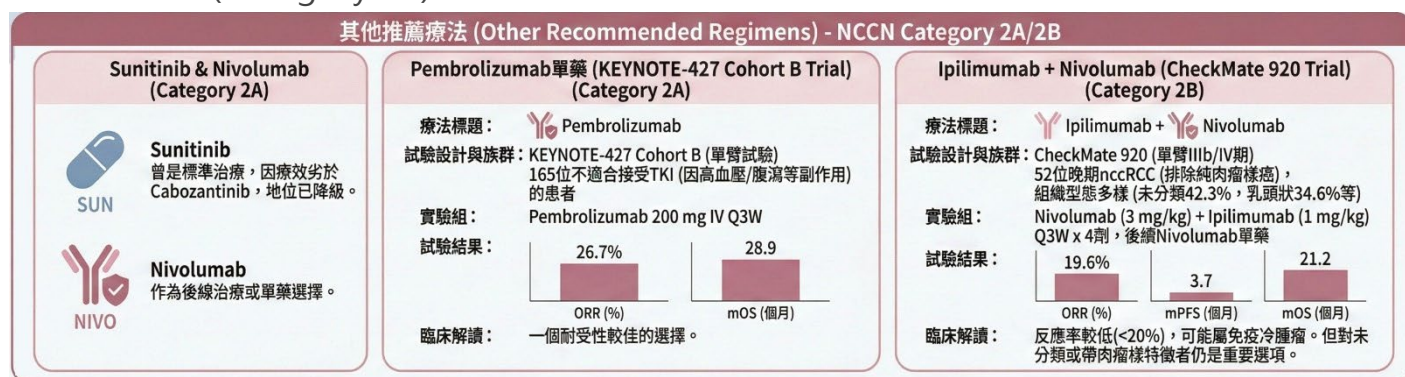
phase II trial (30)	經一線 TKI 治療 的第 IV 期 nccRCC 患者	QD) + Nivolumab (240 mg Q2W)	mPFS: 12.5 個月 mOS: 28 個月
------------------------	------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------

HR: hazard ratio; nccRCC: non-clear cell renal cell carcinoma; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate;; RCT: randomized controlled trial.

7.2 其他推薦療法 (Other Recommended Regimens)

當首選療法不可行、患者有禁忌症，或考慮藥物可及性時，可考慮以下療法：

- **Sunitinib**：曾是標準治療，但因 SWOG 1500 試驗顯示其療效劣於 Cabozantinib，地位已降級。⁽²⁸⁾ (Category 2A)
- **Pembrolizumab 單藥**：KEYNOTE-427 Cohort B 試驗顯示對於不適合接受 TKI (因副作用如高血壓、腹瀉) 的患者，能達到 26.7% ORR，與 28.9 個月的 mOS。是一個耐受性較佳的選擇。⁽³¹⁾ (Category 2A)
- **Nivolumab**：作為後線治療或單藥選擇。
- **Ipilimumab + Nivolumab**：CheckMate 920 試驗納入 52 位 nccRCC 患者，雖然反應率僅約 20% 低於 ccRCC，但在特定亞型 (如帶有肉瘤樣變化) 或未分類 RCC 中仍具重要角色。⁽³²⁾ (Category 2B)



7.3 特定情況下的適用療法 (Useful in Certain Circumstances)

- **Axitinib**：用於需要快速反應或作為後線治療。
- **Everolimus**：mTOR 抑制劑，歷史上基於 ASPEN/ESPN 試驗結果，於 nccRCC 的療效劣於 Sunitinib。但於難染細胞癌或更後線治療，仍有一定角色。⁽³³⁾⁽³⁴⁾

特定情況下的適用療法 (Useful in Certain Circumstances)

Everolimus vs. Sunitinib (ASPEN/ESPN Trials)

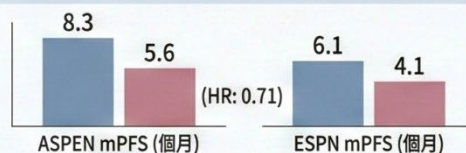
試驗設計與族群：ASPEN/ESPN (II期隨機分派試驗)

納入轉移性nccRCC患者 (ASPEN: 108位, ESPN: 108位)

實驗/對照組：Everolimus (10 mg PO QD) vs. Sunitinib (50 mg/d, 4/2週)



試驗結果



臨床解讀：試驗奠定Sunitinib優於Everolimus的基礎。但Everolimus在難染細胞癌 (可能與TSC1/2變異有關) 或更後線治療仍有一定角色。

表 7.2 nccRCC 其他推薦療法與特定情況適用療法之關鍵試驗結果

試驗名稱	納入族群	試驗 & 對照組	關鍵結果
KEYNOTE-427 (Cohort B) ⁽³¹⁾	165 位不適合接受 TKI 的 nccRCC 患者	Pembrolizumab (200 mg Q3W)	ORR: 26.7% mOS: 28.9 個月
CheckMate 920 (Phase IIIb/IV) ⁽³²⁾	52 位晚期 nccRCC 患者(排除純肉瘤樣)	Nivolumab + Ipilimumab (4 劑後以 Nivo 維持)	ORR: 19.6% mPFS: 3.7 個月 mOS: 21.2 個月
ASPEN / ESPN (Phase II RCT) ^{(33) (34)}	共 216 位轉移性 nccRCC 患者	Sunitinib vs. Everolimus	[ASPEN] mPFS: 8.3 vs. 5.6 個月 (HR: 0.71; p=0.16) [ESPN] mPFS: 6.1 vs. 4.1 個月 (p=0.6)

HR: hazard ratio; nccRCC: non-clear cell renal cell carcinoma; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; ORR: objective response rate;; RCT: randomized controlled trial.

第八章、第四期疾病的追蹤建議與支持性照護

對於無法手術切除的第四期或復發性腎癌患者，治療目標轉為延長存活期與維持生活品質。追蹤策略需高度個人化，並依據所接受的全身性治療種類進行調整。⁽¹⁾

8.1 臨床追蹤與影像學監測

臨床追蹤與影像學監測 (Clinical Follow-up & Imaging Monitoring)

常規頻率：每6至16週 (約1.5-4個月)

- 臨床病史與理學檢查**
- 腹部與骨盆CT (含顯影劑) 或 MRI**
評估內臟轉移 (肝、淋巴結)
- 胸部CT**
肺部為常見轉移部位

有症狀/特定條件時 (Conditional)

- 腦部影像**
不建議常規。僅在有神經學症狀時 (或初始廣泛轉移基準點)
- 骨骼掃描 (Bone Scan)**
僅在骨痛或ALP升高時

支持性照護 (Supportive Care) 與抗癌治療並行，最大化生存品質

骨轉移管理 (Bone Metastasis)

- 特性：**溶骨性，易病理性骨折/脊髓壓迫。
- 藥物治療 (若CrCl ≥ 30)：**強烈建議雙磷酸類或RANKL抑制劑。
- 重要注意事項！** 需先口腔檢查 (預防ONJ)；務必補充鈣片與維生素D (預防低血鈣)。
- 放射治療：**姑息性放療用於疼痛病灶或有骨折風險者。

中樞神經系統 (CNS) 轉移

- 局部治療 (少量轉移)：**手術切除或立體定位放射手術(SRS)優於全腦放療(WBRT)。
- 全身性治療考量：**Cabozantinib具較佳顱內穿透力，可優先考量。

疼痛與症狀控制

跨領域團隊 (安寧、疼痛科) 早期介入。積極管理疼痛，提升藥物耐受性。

- **臨床追蹤頻率：**對於正在接受全身性治療 (如 TKI 或免疫治療) 的患者，建議**每 6 至 16 週** (約 1.5 至 4 個月) 進行一次詳細的病史詢問與理學檢查。
- **腹部與骨盆 CT (需含顯影劑) 或 MRI：**建議**每 6 至 16 週**進行一次。這是評估內臟轉移 (肝、淋巴結) 的主要手段。
- **胸部 CT：**建議**每 6 至 16 週**進行一次，因為肺部是腎癌最常見的轉移部位。
- **腦部：**不建議常規篩檢，除非患者出現神經學症狀 (如頭痛、肢體無力、意識改變)。但若初診斷時已有廣泛轉移，基準點的腦部 MRI 是合理的。
- **Bone Scan：**僅在患者出現骨痛或 ALP 升高時進行。

8.2 晚期腎癌的支持性照護

- 支持性照護並非放棄治療，而是與抗癌治療並行，旨在最大化患者的生存品質。對於晚期腎癌，骨轉移的處理尤為關鍵。

8.2.1 骨轉移管理 (Bone Metastasis Management)

腎癌的骨轉移通常是溶骨性 (lytic) 的，極易造成病理性骨折與脊髓壓迫。⁽¹⁾

- **藥物治療**：對於有骨轉移的患者，若 $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ ，強烈建議開始使用**雙磷酸鹽類** (如 Zoledronic acid) 或 **RANKL 抑制劑** (如 Denosumab)。
- **注意**：使用這些藥物前必須進行口腔檢查以預防顎骨壞死 (ONJ)。必須併用鈣片與維生素 D 以預防低血鈣。
- **放射治療**：對於引起疼痛的骨病灶或有骨折風險的承重骨，姑息性放射治療 (Palliative RT) 是標準處置。

8.3.2 中樞神經系統 (CNS) 轉移

- 對於少量腦轉移，手術切除或立體定位放射手術 (Stereotactic Radiosurgery, SRS) 優於全腦放射 (WBRT, Whole Brain Radiotherapy)。
- 全身性治療中，**Cabozantinib** 顯示出較佳的顱內穿透力與控制率，可作為腦轉移患者的優先考量。

8.2.3 疼痛與症狀控制

- 由跨領域團隊 (安寧緩和科、疼痛科) 早期介入，積極管理癌因性疼痛，對於提升患者對抗癌藥物的耐受性至關重要。

8.3 藥物相關副作用照護

8.3.1 抗 VEGFR TKI 藥物

抗 VEGFR 標靶藥物副作用機制：⁽³⁵⁾

- **VEGFR 訊息傳遞路徑**：VEGF 抑制劑引發的副作用，與其對 VEGFA 和 VEGFR2 的親和力密切相關。最主要的毒性形式是血管毒性，與微血管的損傷，再進一步影響到各器官功能。如血管微環境的退化與黏膜營養的缺乏，會對腸道黏膜造成負面影響。
- **VEGF 抑制劑會干擾以下血管生理功能**：
 - **血管張力調節**：影響 NO 的產生來干擾血管張力，NO 是調節血管舒張的關鍵分子。
 - **微血管灌流與密度**：導致小動脈與微血管減少，這種減少會導致周邊阻力增加。
 - **內皮細胞的生理生存與增殖**：使現有的血管變得更加脆弱且容易受損。
 - **內皮細胞的修復與更替**：抑制內皮細胞對微創傷的再生反應；當內皮下膠原蛋白曝露時，會進而活化凝血反應。
 - **腎臟過濾屏障**：影響由腎臟腎絲球微血管內皮細胞所控制的通透性。
 - **組織修復與傷口癒合**：抑制受損組織的正常修復過程。
- 而 VEGF 抑制劑與個別副作用之關聯，詳細列於下表 8.3。

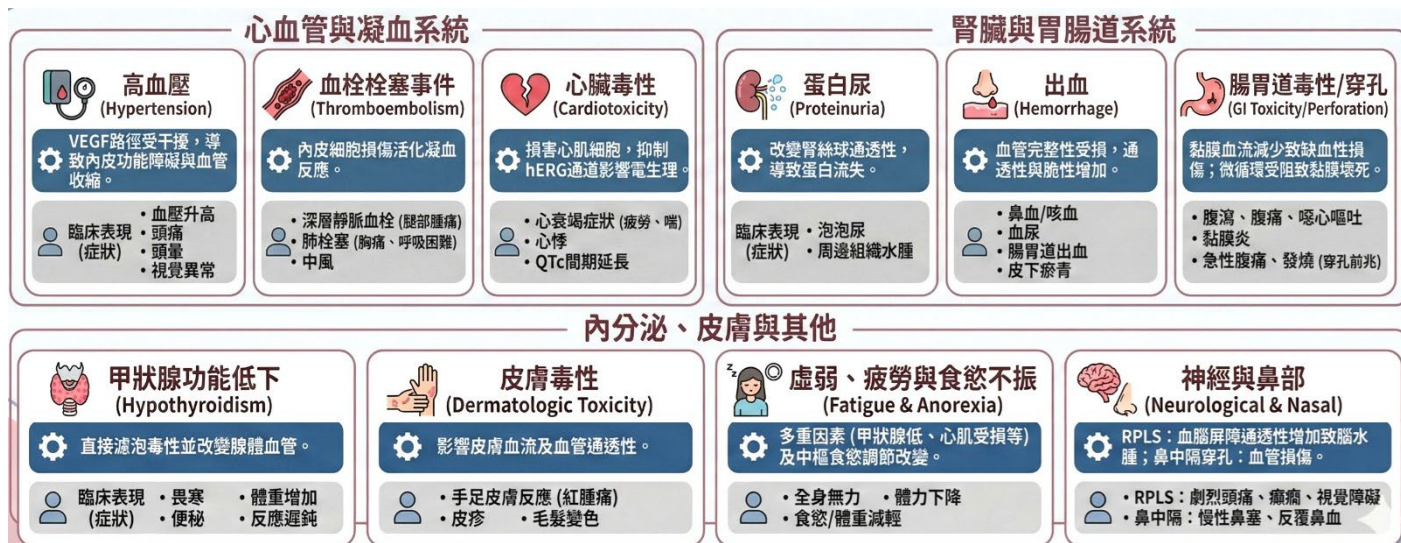


表 8.3.1-1 VEGF 抑制劑之副作用機制與臨床表現⁽³⁵⁾

副作用	機制	臨床表現
高血壓	VEGF/VEGFR 路徑受干擾導致內皮功能障礙與血管收縮	血壓升高、頭痛、頭暈、視覺異常
蛋白尿	抑制 VEGF-A 改變腎絲球通透性，導致蛋白與液體流失	泡泡尿、周邊組織水腫
血栓栓塞事件	VEGF/VEGFR 路徑受干擾，引起內皮細胞損傷活化凝血	深層靜脈血栓 (腿部腫痛)、肺栓塞 (胸痛、呼吸困難) 或中風
心臟毒性	抑制 VEGF-A 損害心肌細胞，抑制 hERG 通道影響電生理	心衰竭症狀 (疲勞、活動後喘)、心悸、心電圖 QT 間期延長
出血	血管完整性受損，導致異常通透性與脆性增加	鼻血、咳血、血尿、腸胃道出血或皮下瘀青
腸道穿孔	微循環受阻，導致黏膜壞死或血栓，削弱黏膜壁強度	急性腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、發燒
鼻中隔穿孔		慢性鼻塞、反覆鼻血、鼻部塌陷
胃腸道毒性	黏膜血流減少導致缺血性發炎與損傷	腹瀉、腹痛、噁心嘔吐、黏膜炎
皮膚毒性	與 VEGF 影響皮膚血流及血管通透性相關	手足皮膚反應 (紅腫、脫皮、刺痛)、皮疹、毛髮顏色改變
甲狀腺功能低	直接對甲狀腺濾泡產生毒性並改變	畏寒、體重增加、便秘、脈搏變

下	腺體內血管	慢、反應遲鈍
虛弱與疲勞	由甲狀腺功能低下、心肌受損、脫水或食慾不振共同引起	全身無力、體力明顯下降、日常活動耐受度變差
食慾不振	涉及中樞神經系統與神經內分泌信號對食慾調節的改變	食慾下降、進食量顯著減少、體重減輕
可逆性後腦病變 (RPLS)	增加血腦屏障通透性，導致腦水腫	劇烈頭痛、癲癇發作、視覺障礙、意識模糊或嗜睡

手足皮膚反應: Hand-foot skin reaction (HFSR)

表 8.3.1-2 VEGF 抑制劑之副作用管理⁽³⁵⁾

毒性反應	停藥標準與建議	關鍵藥物與介入
高血壓	第 2 或 3 級高血壓時應暫時停藥，直到 BP 恢復至基準值或低於 160/100 mmHg。在一個月後 BP 仍控制不佳應考慮停藥 高血壓急症 (DBP > 150 mmHg) 時必須永久停藥	介入：戒菸、減重、處理高血脂。 藥物：首選 ACEI 或 ARB。 監測：停藥後需每月監測血壓至少 4-6 個月。
蛋白尿	24 小時尿蛋白 > 2 g 時建議暫時停藥，降至 2 g 以下後可恢復 腎病症候群 (24 小時尿蛋白 > 3.5 g) 時建議停藥	介入：控制血壓、戒菸、減重 藥物：ACEI 或 ARB 以降低嚴重度
血栓栓塞	新發深層靜脈血栓或肺栓塞 (3 或 4 級)：暫停治療至少兩週。 4 級靜脈血栓：建議永久停藥 治療時動脈血栓：建議永久停藥	預防：低劑量阿斯匹靈 (< 325 mg) 治療：首選 LMWH
心臟毒性	出現症狀或 LVEF < 50%時，建議暫停治療 未受控的心臟病或 LVEF < 50%者不建議開始治療	介入：腫瘤科與心臟科聯合評估、戒菸、減重 藥物：Beta 受體阻斷劑、ACEI、ARB、利尿劑
出血	輕微病例：考慮調整劑量或暫時停藥	藥物：給予止血劑 嚴重處置：支持性措施、介入放射學或

	嚴重病例：需依出血部位決定停藥	外科手術
腸道與鼻中隔穿孔	一旦出現黏膜穿孔或潰瘍，必須停止 VEGFi 治療	預防： 避免長期使用 NSAID。 處置： 疑似腸穿孔應在 72 小時內進行立位腹部 X 光並考慮手術。
皮膚毒性	毒性超過 2 級或更高時，視病情暫時暫停或永久停藥	預防： 皮膚護理與保濕 治療： 外用皮質類固醇、口服抗組織胺
後腦病變症候群	識別後應立即暫停 VEGFi 治療	介入： 強制轉診至神經科醫師。 照護： 處理頭痛與癲癇的支持療法
甲狀腺功能低下	依嚴重度與替代療法效果，可能需調整劑量或停藥	藥物： Levothyroxine 替代療法 監測： 每月定期監測甲狀腺功能，必要時轉診內分泌科。
胃腸道毒性與食慾不振	嚴重食慾不振顯著影響生活品質時，考慮調整劑量或停藥	藥物： 5-HT3 拮抗劑 (止吐)、止瀉劑、SSRI (處理食慾不振) 介入： 營養師與心理師支援。

8.3.2 免疫檢查點抑制劑 (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab)

免疫相關不良反應 (irAEs)：這是由於免疫系統過度活化攻擊正常組織。

- **護理重點：**詢問患者是否有新發生的皮疹、腹瀉 (次數增加)、呼吸急促 (肺炎徵兆) 或異常疲倦 (甲狀腺/垂體功能低下)。(詳見免疫治療副作用評估與處理指引)
- **處置原則：**輕度 (Grade 1) 通常可繼續治療；中度 (Grade 2) 需暫停並給予類固醇；重度 (Grade 3-4) 需永久停藥並使用高劑量類固醇 (如 Prednisolone 1-2 mg/kg)。

8.3.3 Belzutifan (HIF-2 α 抑制劑)

- **貧血：**發生率極高 (>90%)。因藥物抑制 EPO 生成。需定期監測血紅素，必要時可能需輸血或使用 EPO 刺激劑 (但在癌症患者中使用 EPO 需謹慎)。
- **低血氧：**教導患者若出現呼吸困難需立即回診，監測 SpO₂。

第九章、遺傳性腎細胞癌症候群之篩檢與診治

約 3-5% 的腎細胞癌源於遺傳性基因突變。辨識這些症候群不僅影響患者本身的治療 (如避免切除整個腎臟)，更關乎家族成員的早期篩檢與預防。



9.1 遺傳性腎癌的基因檢測與篩檢建議

住院醫師在臨床問診時，若發現患者符合以下任一條件，應轉介遺傳諮詢：

- **發病年齡**：診斷出腎癌時年齡 ≤ 46 歲。
- **病理特徵**：雙側或多發性腎腫瘤；或具有特殊的病理型態 (如 SDH 缺乏型、混合型嗜酸細胞瘤)。
- **家族史**：一等或二等親中有腎癌病史，或有已知的遺傳性腎癌綜合症。
- **臨床表徵**：合併有相關的腎外表現 (如自發性氣胸、多發性皮膚肌瘤、早發性子宮肌瘤、視網膜血管母細胞瘤)。

9.1.1 帶因者的篩檢策略

對於已確診帶有致病突變但尚未發病的個體，篩檢的目的是「早期發現、保留腎元」。

- **影像工具**：MRI 是終身監測的首選工具。
這些患者需要從年輕時進行數十年的影像追蹤，MRI 可避免 CT 帶來的累積輻射暴露風險，且 MRI 對於鑑別囊腫與實質腫瘤優於超音波。
- **開始年齡**：
 - 兒童期開始：VHL, HLRCC, TSC, SDH 相關症候群。腫瘤可能在兒童或青少年出現。
 - 成年期開始：BHD, HPRC, BAP1 症候群。通常建議從 20-30 歲開始篩檢。

9.2 確診遺傳性腎癌患者的腎臟專一性外科處置

對於遺傳性腎癌，手術決策與散發性腎癌截然不同。核心原則是推遲手術以保留腎功能。

9.2.1 3 公分準則 (The 3 cm Rule)

- 適用對象：VHL、HPRC、BHD、TSC 患者。
- 執行方式：當實質腫瘤直徑小於 3 公分時，採取主動監測。直到最大腫瘤達到 3 公分時，才進行手術介入。
- 臨床解讀：因這些患者終其一生會不斷長出新腫瘤。若見影就開刀，患者將迅速面臨無腎狀態並依賴透析。研究顯示，這些症候群的腫瘤在 3 公分以下極少轉移。因此，3 公分是一個安全閾值，旨在平衡預防轉移與延後洗腎。
- 手術方式：腎元保留手術 (Partial Nephrectomy) 是絕對標準。應避免根治性腎切除。

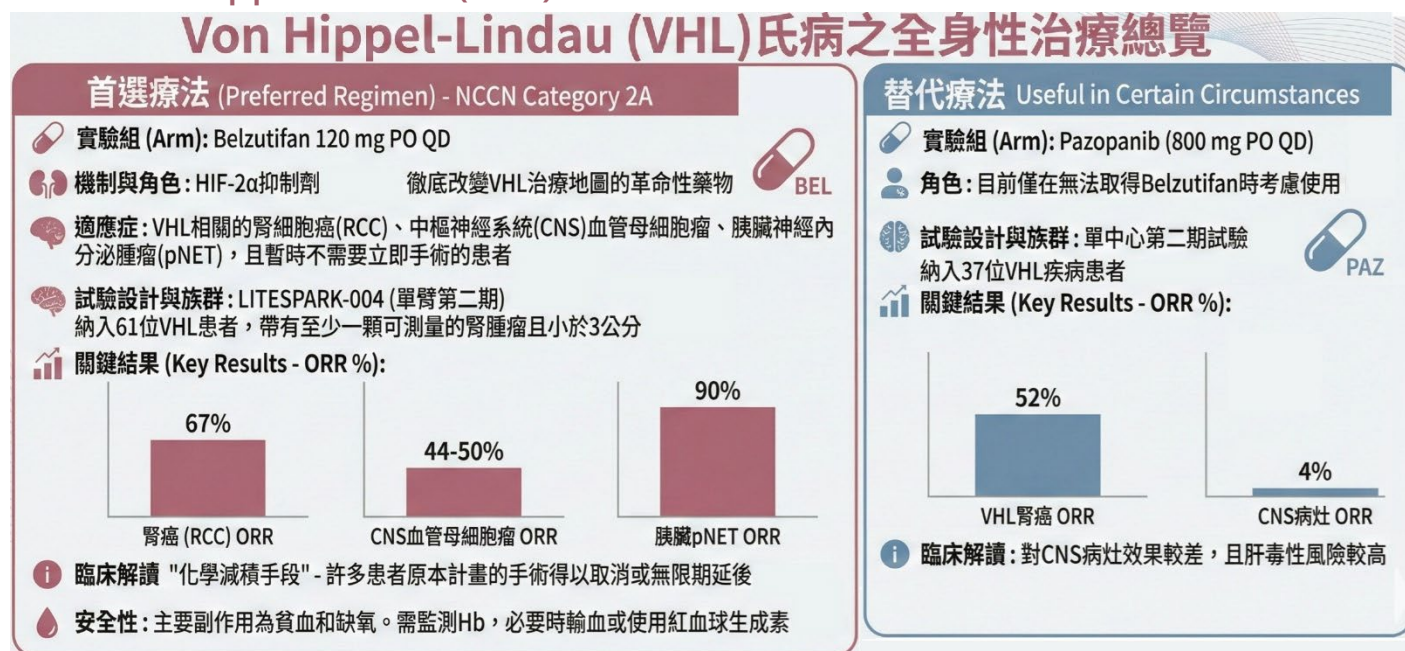
9.2.2 關鍵例外：HLRCC 與 SDH 缺乏型 RCC

- 不適用 3 公分原則：對於 HLRCC (FH 突變) 與 SDH 缺乏型患者不適用。
- 立即手術：腫瘤具有高度侵襲性，即便微小也可能轉移。一旦影像學發現實質腫瘤，應立即手術切除，且需要較大範圍的切除邊界，甚至考慮根治性腎切除並廓清淋巴結。

9.3 確診遺傳性腎癌患者的腎臟專一性全身性治療

這是近年來進展最快的領域，從單純的手術切除轉向了精準藥物治療。

9.3.1 Von Hippel-Lindau (VHL) 氏病：HIF-2 α 抑制劑的革命



Belzutifan (Welireg)的問世徹底改變了 VHL 的治療地圖。

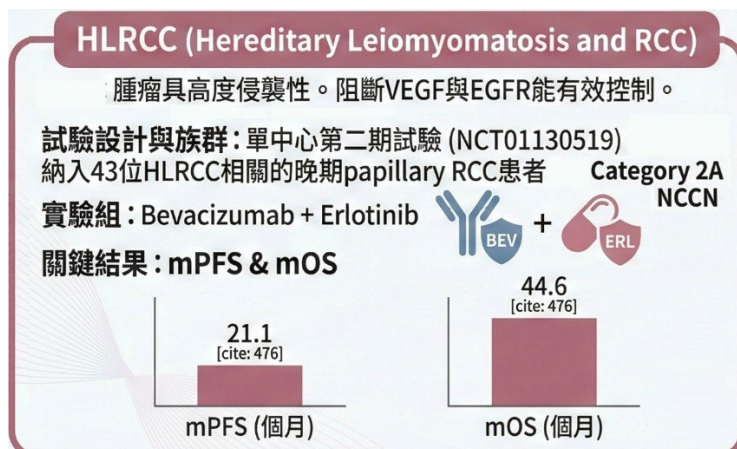
- 推薦等級：Category 2A, Preferred Regimen (首選療法)。(36)
- 適應症：用於治療 VHL 相關的腎細胞癌、中樞神經系統血管母細胞瘤、或胰臟神經內分泌腫瘤 (pNET)，且暫時不需要立即手術的患者。
- 試驗設計：單臂第二期 LITESPARK-004 試驗，納入 61 位 VHL 疾病患者，帶有至少一顆可測量的腎腫瘤且小於 3 公分；並給予 Belzutifan 120 mg PO QD 治療。
- 關鍵結果：腎癌 ORR: 67%；CNS 血管母細胞瘤 ORR: 44-50%；胰臟 pNET ORR:90%。
- 免除手術之可能：許多患者在服用 Belzutifan 後，原本計畫的手術得以取消或無限期延後。這被視為一種化學減積手段。
- 安全性：主要副作用為貧血和缺氧。需監測 Hb，必要時需輸血或使用紅血球生成素。

替代療法：Pazopanib (Category 2A, Useful in Certain Circumstances)

- 試驗設計：一項單中心第二期試驗納入 37 位 VHL 疾病患者；並給予 Pazopanib (800 mg PO QD) 治療。
- 關鍵結果：Pazopanib 在 VHL 腎癌中有 52% 的反應率，但對 CNS 病灶效果較差 (僅 4%)，且肝毒性風險較高。目前僅在無法取得 Belzutifan 時考慮使用。(37)

9.3.2 Hereditary Leiomyomatosis and RCC (HLRCC)

這類患者的腫瘤具有高度侵襲性，阻斷 VEGF 與 EGFR 能有效控制此類腫瘤

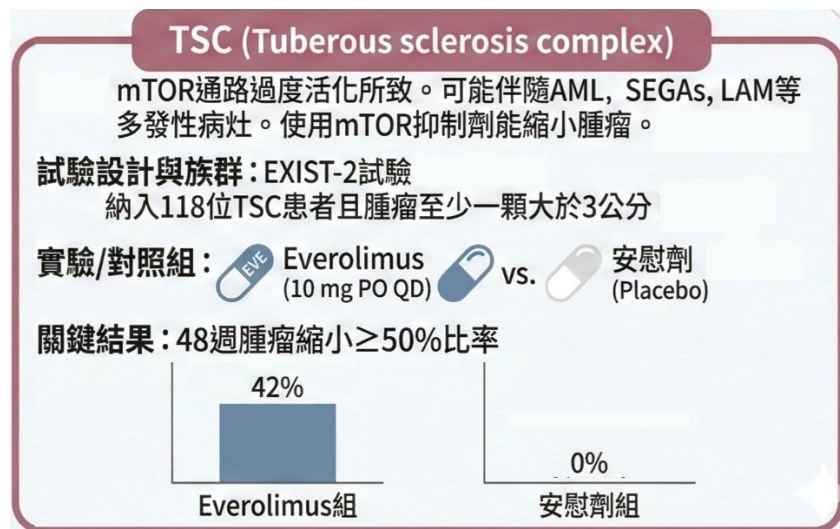


- 推薦療法：Bevacizumab + Erlotinib (Category 2A)。
- 試驗設計：一項單中心第二期試驗 (NCT01130519) 納入 43 位 HLRCC 相關的晚期 papillary RCC 患者。(38)
- 關鍵結果：mPFS: 21.1 個月；mOS: 44.6 個月。

9.3.3 結節性硬化症 (TSC, Tuberous sclerosis complex)

結節性硬化症為罕見疾病，可能導致嚴重失能，並伴隨多發性病灶，包括：腎血管平滑肌脂肪瘤 (AML)、腦部室管膜下巨細胞星狀細胞瘤 (SEGAs)、肺部淋巴管平滑肌瘤病 (LAM)。

TSC 是由於 mTOR 通路過度活化所致。使用 mTOR 抑制劑能縮小腎臟血管肌肉脂肪瘤的體積，預防破裂出血，並控制 TSC 相關的腎細胞癌。



- 推薦療法：Everolimus。
- 試驗設計：EXIST-2 試驗納入 118 位 TSC 患者且腫瘤至少一顆大於 3 公分，並讓患者隨機分派到 Everolimus (10 mg PO QD) 或是安慰劑治療。⁽³⁹⁾
- 關鍵結果：48 週腫瘤體積縮小至少 50%之比率為：42% vs 0%。

總結 (Conclusion)

- **手術策略的精準化:** 腎元保留手術 (PN) 已確立為 T1 期腫瘤的標準治療。而對於小型腎腫瘤 (<4 cm)，主動監測為避免過度治療的積極策略。
- **輔助治療的典範轉移:** KEYNOTE-564 試驗的成功，確立了 Pembrolizumab 在高風險 ccRCC 術後輔助治療的標準地位，這與過去 TKI 時代的挫敗形成了鮮明對比。
- **轉移性 ccRCC 的治療首選：**所有風險患者建議使用 VEGFR TKI+IO 組合療法；而中高風險首選患者可選擇雙免疫。
- **後線治療新武器：**除了轉換 TKI，Belzutifan 為 ccRCC 提供了精準打擊的新選擇。
- **非透明細胞癌的曙光：**Cabozantinib 成為首個具有高等級證據的標準治療。
- 對於 VHL 遺傳性腎癌，Belzutifan 的出現讓患者有了免於手術的新希望。

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 1.2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Published 2025. Accessed January 19, 2026.
2. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(4):354-366.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients®. Kidney Cancer. 2025 Edition. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/kidney-patient.pdf>. Published 2025. Accessed January 19, 2026.
4. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. Radiol Bras. 2015;48(3):166-174.
5. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009. Published 2017 Mar 9.
6. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. 2021 Cancer Registry Report. Taipei, Taiwan: Health Promotion Administration; 2023.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99.
8. Blom JH, van Poppel H, Maréchal 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(1):28-34.
9. 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(10032):2008-2016.
10. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med. 2016;375(23):2246-2254.
11. 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(35):3916-3923.
12. 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. Ann Oncol. 2018;29(12):2371-2378.
13. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;390(15):1359-1371.
14. Mekhail 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(4):832-841.
15. 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(34):5794-5799.
16. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(5):417-427.

17. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial. *Nat Med.* 2025;31(10):3475-3484.
18. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829-841.
19. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289-1300.
20. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290.
21. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018;94:115-125.
22. 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(7):917-927.
23. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):95-104.
24. Powles T, Albiges L, Rini B. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. Reply. *N Engl J Med.* 2024;391(21):2062-2063.
25. 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(15):1473-1482.
26. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813.
27. Choueiri TK, Kluger H, George S, et al. FRACTION-RCC: nivolumab plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma after progression on immuno-oncology therapy. *J Immunother Cancer.* 2022;10(11):e005780.
28. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10275):695-703.
29. Albiges L, Gurney H, Atduiev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):881-891.
30. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol.* 2022;40(21):2333-2341.
31. McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1029-1039.
32. Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(2):e003844.
33. 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(3):378-388.
34. 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(5):866-874.
35. Santorsola M, Capuozzo M, Nasti G, et al. Exploring the Spectrum of VEGF Inhibitors' Toxicities from Systemic to Intra-Vitreal Usage in Medical Practice. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):350. Published 2024 Jan 13.
36. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025;26(5):571-582.
37. 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(10):1351-1359.
38. Srinivasan R, Gurram S, Singer EA, et al. Bevacizumab and Erlotinib in Hereditary and Sporadic Papillary Kidney Cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(23):2346-2356.
39. Sooriakumaran P, Anderson CJ. Everolimus for renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis. *Lancet.* 2013;381(9869):783-785.