

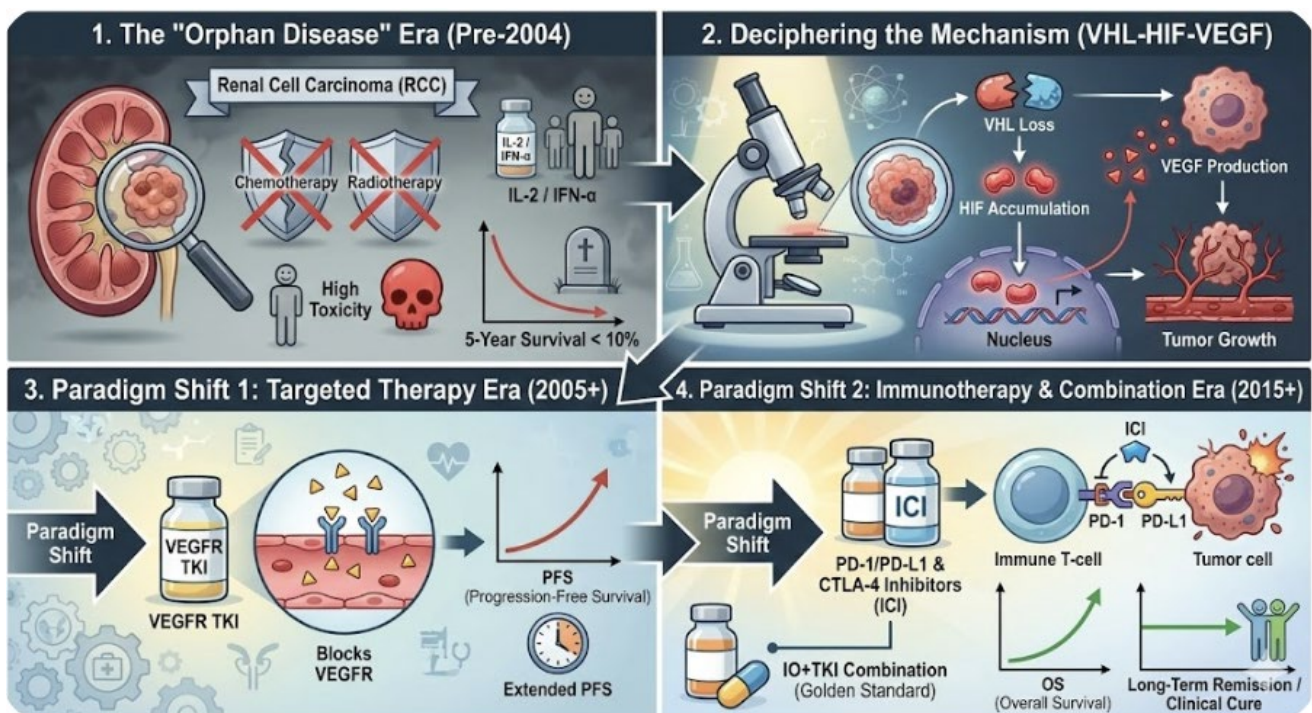
腎癌治療藍圖：全面解析 2026

症狀、診斷、分期、治療策略、療效、自我照顧

第一章、腎細胞癌概論：解剖、生理與流行病學的深層解析

1.1 疾病定義與歷史演進：從「內科孤兒」到精準醫療典範

腎細胞癌（Renal Cell Carcinoma, RCC）是一種起源於腎臟實質上皮細胞的惡性腫瘤，佔所有腎臟原發性惡性腫瘤的 90% 以上。在腫瘤學的歷史長河中，腎細胞癌曾被視為「內科孤兒」，因為它對傳統的細胞毒性化學治療（Cytotoxic Chemotherapy）和放射線治療（Radiotherapy）具有高度的抗性。在 2004 年以前，轉移性腎細胞癌患者的治療選擇極其有限，主要依賴高劑量的介白素-2（Interleukin-2, IL-2）或干擾素- α （Interferon- α ），但這些免疫調節劑的反應率極低（僅約 5-15%），且伴隨著極高的毒性，患者的五年存活率甚至不到 10%。



然而，過去二十年間，隨著對腎癌分子生物學機制——特別是 VHL-HIF-VEGF 路徑——的解密，腎癌的治療經歷了兩次革命性的典範轉移 (Paradigm Shift)。第一次是 2005 年開啟的「標靶治療時代」，血管內皮生長因子受體 (VEGFR) 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 的問世，將患者的無惡化存活期 (PFS) 顯著延長。第二次則是 2015 年後「免疫檢查點抑制劑」(Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) 的加入，特別是 PD-1/PD-L1 抑制劑與 CTLA-4 抑制劑的應用，不僅進一步延長了總體存活期 (OS)，更讓部分晚期患者實現了長期緩解甚至臨床治癒的可能。如今，標靶與免疫的聯合療法 (IO+TKI) 已成為晚期腎癌的一線黃金標準，徹底改寫了這個疾病的自然病程。

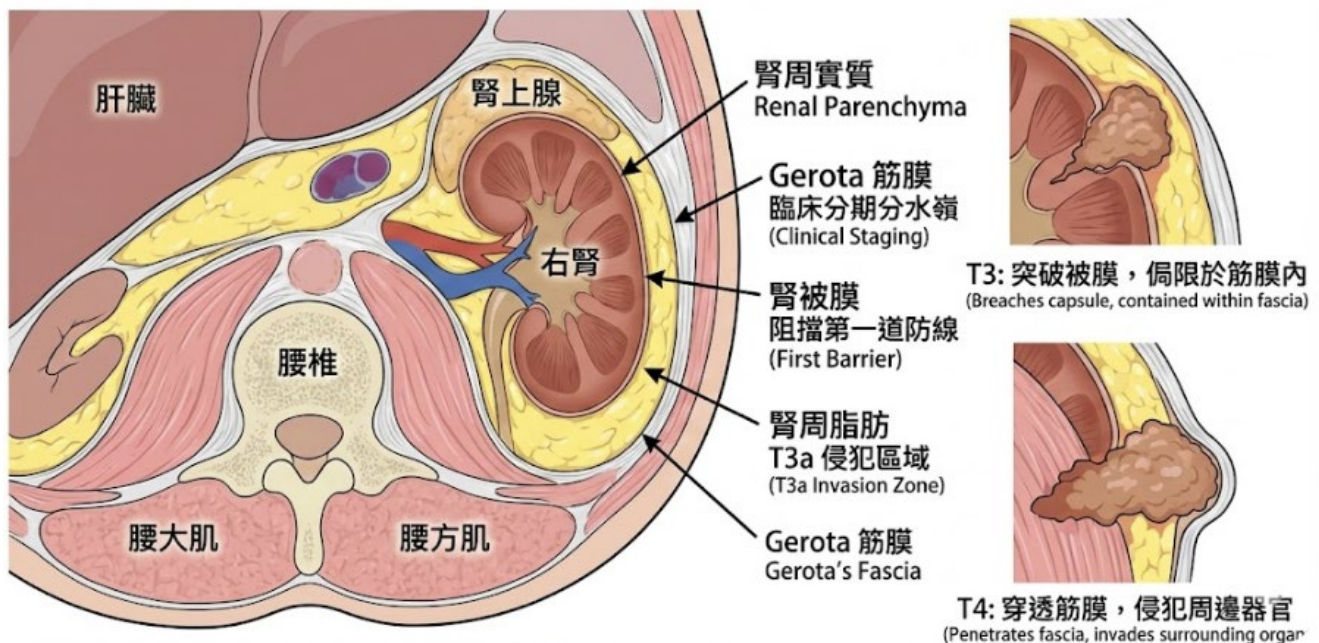
1.2 腎臟解剖生理學與腫瘤發生微環境

要理解腎細胞癌的手術策略與藥物代謝，必須先深入剖析腎臟的解剖結構與生理功能。

1.2.1 解剖位置與結構屏障

腎臟位於腹膜後方 (Retroperitoneal space)，緊貼後腹壁，解剖位置約在第 12 胸椎至第 3 腰椎之間。右腎因受肝臟擠壓，位置通常較左腎稍低。腎臟的外部由多層結構包覆，這些結構在腫瘤分期與手術邊界判定上具有關鍵意義：

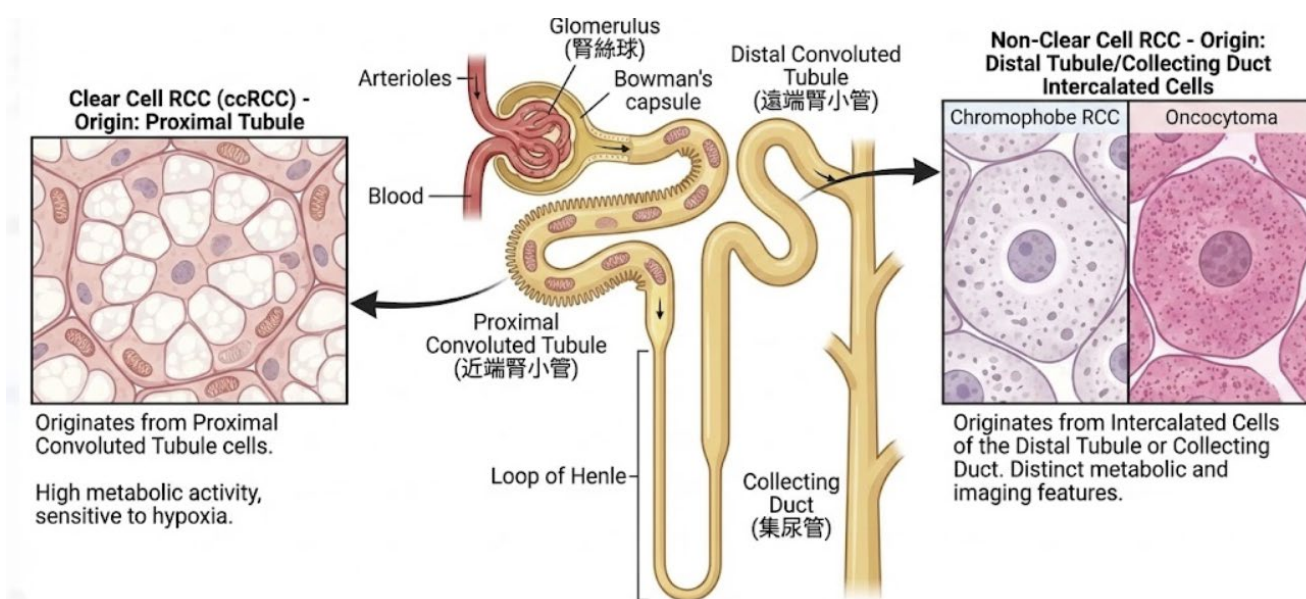
腎臟解剖與腫瘤分期 (Renal Anatomy & Tumor Staging)



1. **腎被膜 (Renal Capsule)**：緊貼腎實質的堅韌纖維膜，是阻擋腫瘤向外侵犯的第一道防線。
2. **腎周脂肪 (Perirenal Fat)**：包覆在被膜外的一層脂肪組織，是 T3a 期腫瘤常見的侵犯區域。
3. **Gerota 筋膜 (Gerota's Fascia)**：最外層緻密的結締組織層，將腎臟與腎上腺包裹在內。這層筋膜是臨床分期的重要分水嶺：當腫瘤突破腎被膜但仍侷限於 Gerota 筋膜內時，分期為 T3；一旦穿透此筋膜，即升級為 T4，代表腫瘤已具備侵犯周邊器官（如腸道、肌肉）的高度侵襲性，預後急劇惡化。

1.2.2 微觀結構：腎元與致癌起源

從微觀角度來看，腎臟的功能單位稱為腎元 (Nephron)，每個腎臟約含有 100 萬個腎元。腎元由負責過濾血液的腎絲球 (Glomerulus) 與負責重吸收及分泌的腎小管 (Renal tubule) 組成。



- **透明細胞癌 (ccRCC)**：主要起源於近端腎小管 (Proximal Convoluted Tubule) 的上皮細胞。這些細胞富含轉運蛋白，代謝活躍，對缺氧極為敏感。
- **非透明細胞癌**：如嫌色腎細胞癌 (Chromophobe RCC) 與嗜酸性細胞瘤 (Oncocytoma) 則被認為起源於遠端腎小管或集尿管的間細胞 (Intercalated cells)。這種細胞起源的差異，解釋了不同亞型腎癌在代謝特徵、影像學表現及藥物反應上的根本區別。

1.3 流行病學圖譜：隱形殺手的崛起與地域差異

根據最新的流行病學數據，腎細胞癌的發生率在全球範圍內呈現逐年上升的趨勢。

- **全球與美國數據：**在美國，2024 年預估有約 81,610 例新診斷病例，並導致約 14,390 人死亡。腎癌約佔所有成人惡性腫瘤的 4%，且男性發生率顯著高於女性，比例約為 1.5:1 至 2:1。
- **台灣流行病學特徵：**在台灣，腎細胞癌雖未進入十大癌症發生率榜首，但發生率亦穩定上升。值得注意的是，台灣擁有獨特的「偶發性腎癌」(Incidentaloma) 高發現象。由於全民健保普及與腹部超音波檢查的廣泛應用（常作為肝炎篩檢或一般健檢項目），超過 60% 的腎細胞癌是在無症狀的情況下意外發現的。這使得台灣早期（第一期、第二期）腎癌的比例相對較高，但也帶來了關於小型腎腫瘤是否「過度診斷與過度治療」的臨床辯論。

風險因子解析

1. **吸菸：**已確立的強烈風險因子，與劑量呈正相關，戒菸可隨時間降低風險。
2. **肥胖：**高身體質量指數 (BMI) 與腎癌風險呈線性相關，可能與體內慢性發炎、脂質代謝異常及胰島素阻抗有關。
3. **高血壓：**獨立於藥物使用的風險因子，長期高血壓可能導致腎小管損傷與重塑。
4. **透析與末期腎病：**長期接受透析的患者，其萎縮的腎臟常發展出後天性囊腫疾病 (Acquired Cystic Kidney Disease)，進而增加癌變風險。
5. **遺傳因素：**約 3-5% 的腎癌源於遺傳性基因突變，如 VHL 症候群、BHD 症候群等，通常表現為發病年齡早、雙側或多發性腫瘤。

1.4 分子病理學：VHL-HIF 通路與「假性缺氧」

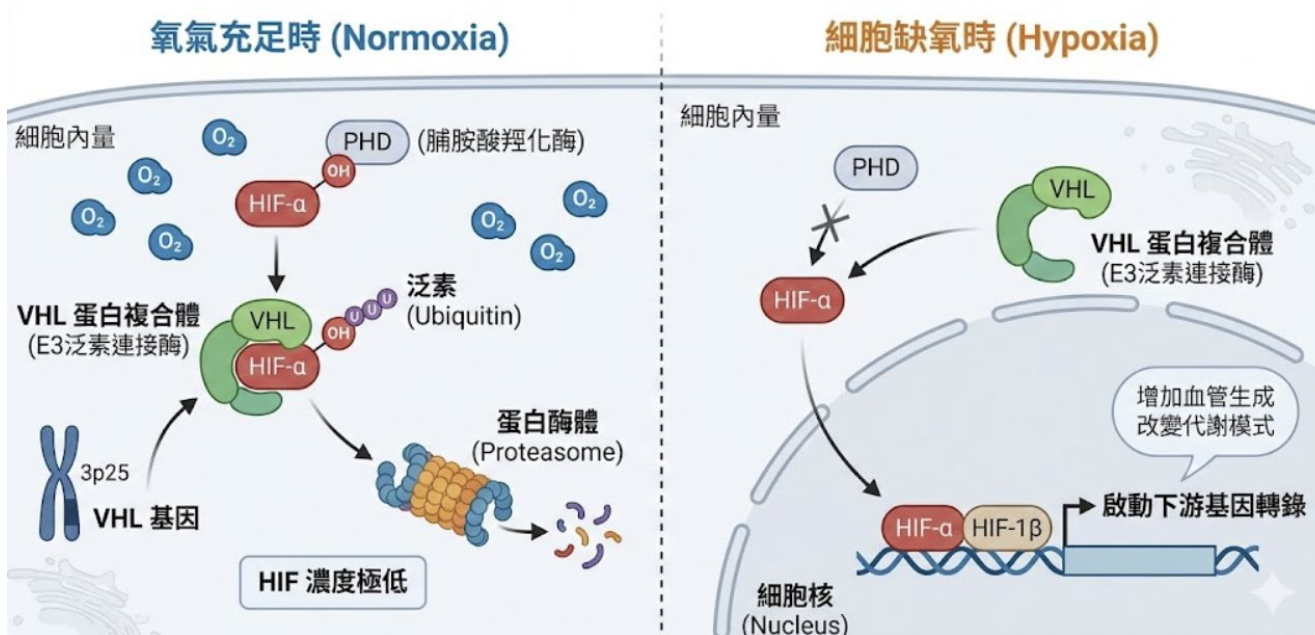
理解腎細胞癌的分子機制，是掌握現代標靶藥物作用原理的關鍵。其中，VHL (Von Hippel-Lindau) 基因的失能是透明細胞癌 (ccRCC) 最核心的致病機轉。

1.4.1 VHL 蛋白：細胞內的氧氣感測器

正常生理狀態下，位於第 3 號染色體短臂（3p25）的 *VHL* 基因會轉譯出 VHL 蛋白（pVHL）。pVHL 是 E3 泛素連接酶複合體（E3 ubiquitin ligase complex）的關鍵辨識單元，其功能類似於細胞內的「垃圾分類標籤機」。

- **氧氣充足時 (Normoxia)：**缺氧誘導因子- α (HIF-1 α , HIF-2 α) 會被脯胺酸羥化酶 (PHD) 加上羥基 (Hydroxyl group)。pVHL 能精準辨識這個羥基信號，並將「泛素」(Ubiquitin) 標籤貼在 HIF- α 上。帶有泛素標籤的 HIF- α 隨即被送往細胞的「碎紙機」——蛋白酶體 (Proteasome) 進行降解。因此，HIF 濃度維持在極低水平。

VHL 蛋白：細胞內的氧氣感測器



- **細胞缺氧時 (Hypoxia)：**PHD 失去活性，HIF- α 不被羥基化，pVHL 無法辨識與結合。HIF- α 得以累積並進入細胞核，與 HIF-1 β 結合，啟動下游基因轉錄，以應對缺氧壓力（如增加血管生成、改變代謝模式）。

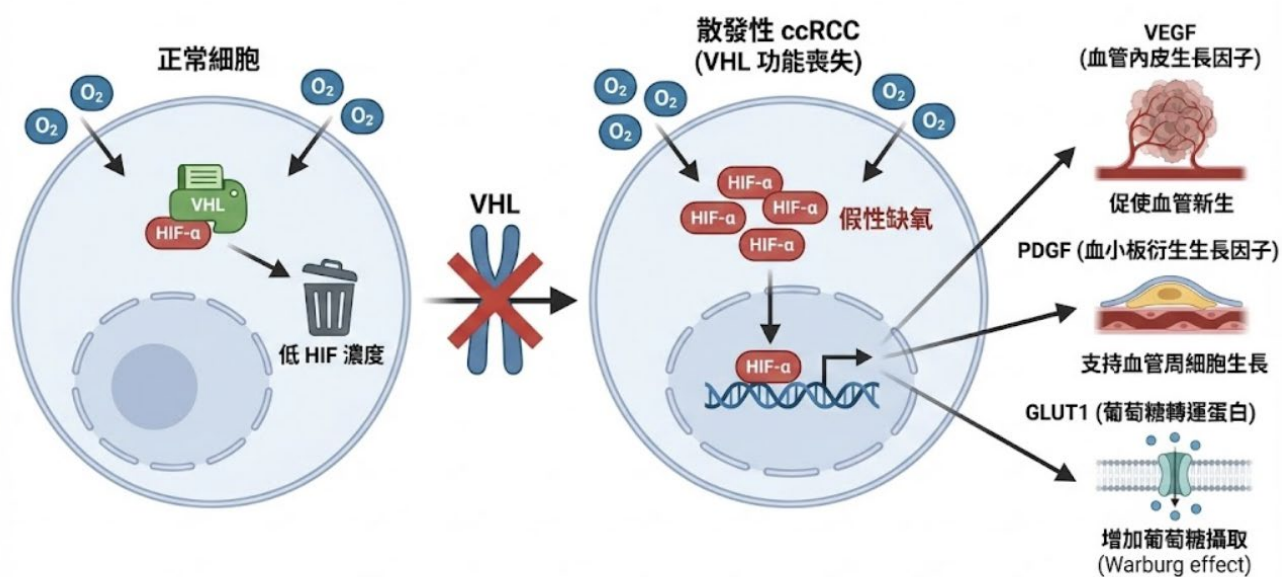
1.4.2 假性缺氧 (Pseudohypoxia) 與致癌機制

在絕大多數 (>90%) 的散發性 ccRCC 中，*VHL* 基因發生了雙等位基因缺失、突變或甲基化沈默。這導致 pVHL 功能喪失，「標籤機」壞了。

- **後果：**即使在氧氣充足的環境下，HIF- α 也無法被降解而持續累積。這種狀態被稱為「假性缺氧」。
- **惡性循環：**累積的 HIF 進入細胞核，瘋狂啟動下游基因，包括：

- VEGF (血管內皮生長因子)：促使腫瘤周圍新生大量血管，提供養分與轉移通道。
- PDGF (血小板衍生生長因子)：支持血管周細胞生長。
- GLUT1 (葡萄糖轉運蛋白)：增加葡萄糖攝取，滿足癌細胞的糖解代謝需求 (Warburg effect)。這解釋了為何 ccRCC 在影像上總是呈現高度富血供 (Hypervascular) 的特徵，以及為何阻斷 VEGF 路徑的藥物 (VEGF-TKI) 能夠切斷腫瘤的糧道，使其飢餓壞死。

假性缺氧 (Pseudohypoxia) 與致癌機制



解釋高度富血供特徵與 VEGF-TKI 藥理

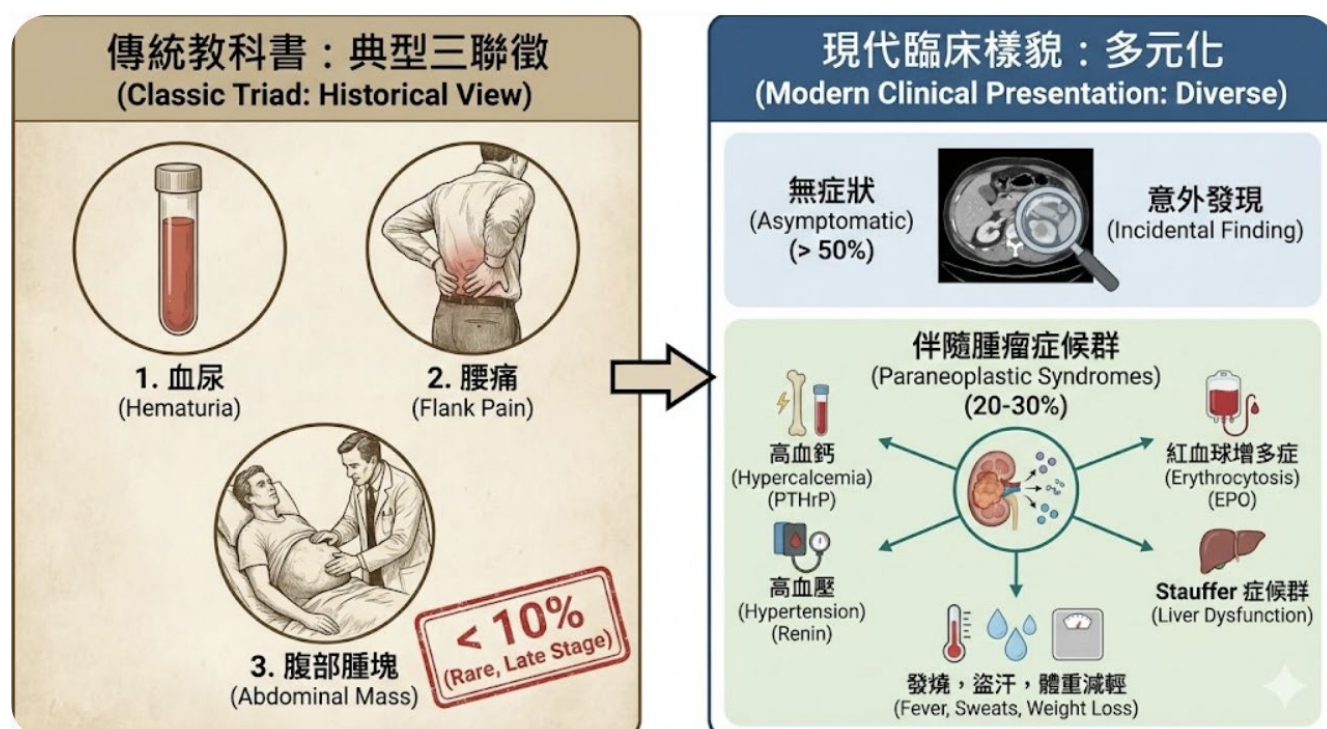
第二章、RCC 的初始評估與精準分期策略

2.1 臨床表現的演變：從典型三聯徵到偶發性發現

傳統醫學教科書描述的腎癌「典型三聯徵」(Classic Triad) 包括：

- 血尿 (Hematuria)：肉眼可見或顯微鏡下血尿。
- 腰痛 (Flank pain)：持續性的鈍痛。

- 腹部腫塊 (Palpable abdominal mass)。然而，在現代臨床實務中，同時出現這三種症狀的患者極為罕見 (< 10%)，且通常意味著疾病已進入晚期或腫瘤體積巨大。



現代臨床樣貌更多元化：

- 無症狀 (Asymptomatic)：超過半數患者是在健檢或因其他原因（如膽結石、外傷）進行腹部影像檢查時意外發現。
- 伴隨腫瘤症候群 (Paraneoplastic Syndromes)：約 20-30% 患者會出現由腫瘤分泌的細胞激素或異位荷爾蒙引起的全身性症狀，包括：
 - 高血鈣 (Hypercalcemia)：腫瘤分泌 PTHrP。
 - 紅血球增多症 (Erythrocytosis)：腫瘤分泌過量 EPO。
 - 高血壓：腫瘤分泌腎素。
 - Stauffer 症候群：一種非轉移性的肝功能異常（如 ALP, GGT 升高），切除腎腫瘤後通常可恢復正常。
 - 發燒、盜汗、體重減輕：反映全身性發炎反應。

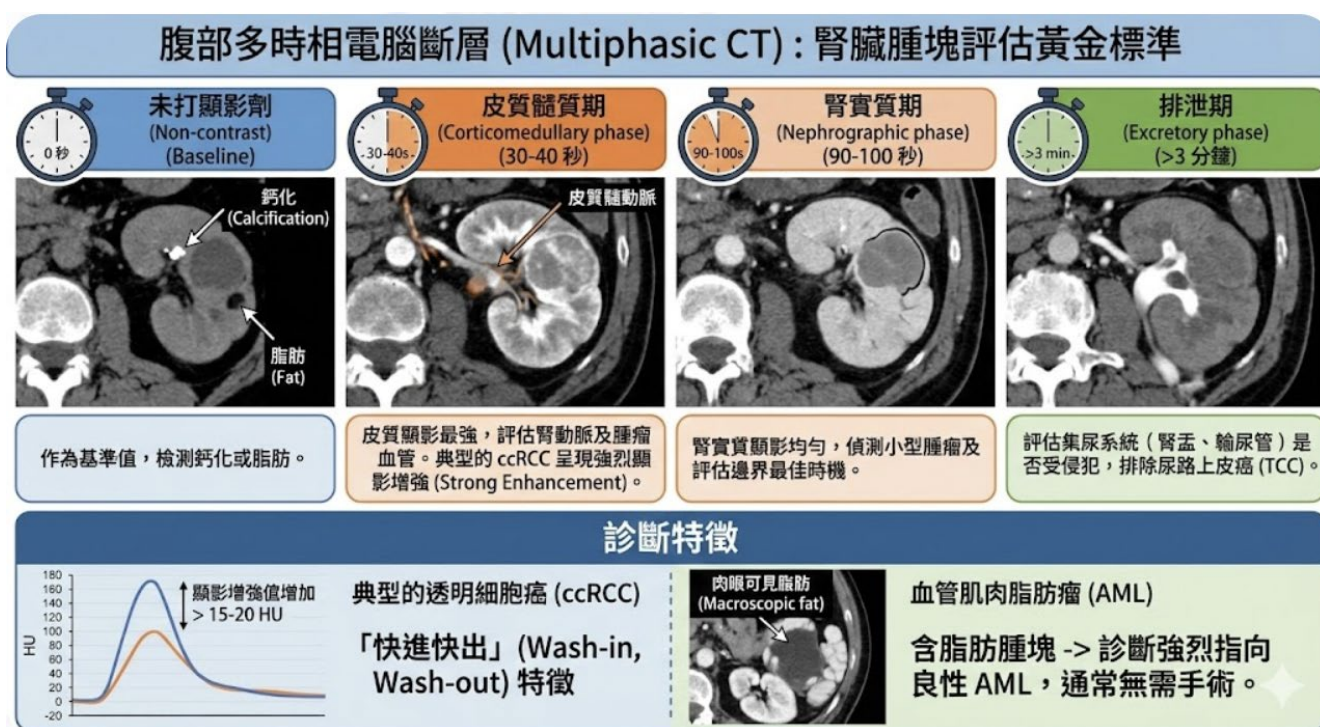
2.2 影像學評估：診斷的黃金標準

影像學檢查不僅用於診斷，更是決定手術可行性（如部分腎切除的難度評估）與分期的核心工具。

2.2.1 腹部多時相電腦斷層 (Multiphasic CT)

這是腎臟腫塊評估的黃金標準。必須包含以下時相：

- **未打顯影劑 (Non-contrast)**：作為基準值，檢測是否有鈣化或脂肪。
- **皮質髓質期 (Corticomedullary phase)**：約打藥後 30-40 秒。此時皮質顯影最強，評估腎動脈解剖結構及腫瘤血管豐富度。典型的 ccRCC 在此期會呈現強烈的顯影增強 (Enhancement)。
- **腎實質期 (Nephrographic phase)**：約打藥後 90-100 秒。此時腎實質顯影均勻，是偵測小型腫瘤及評估腫瘤邊界最佳的時機。
- **排泄期 (Excretory phase)**：評估集尿系統（腎盂、輸尿管）是否受侵犯，排除尿路上皮癌 (TCC)。

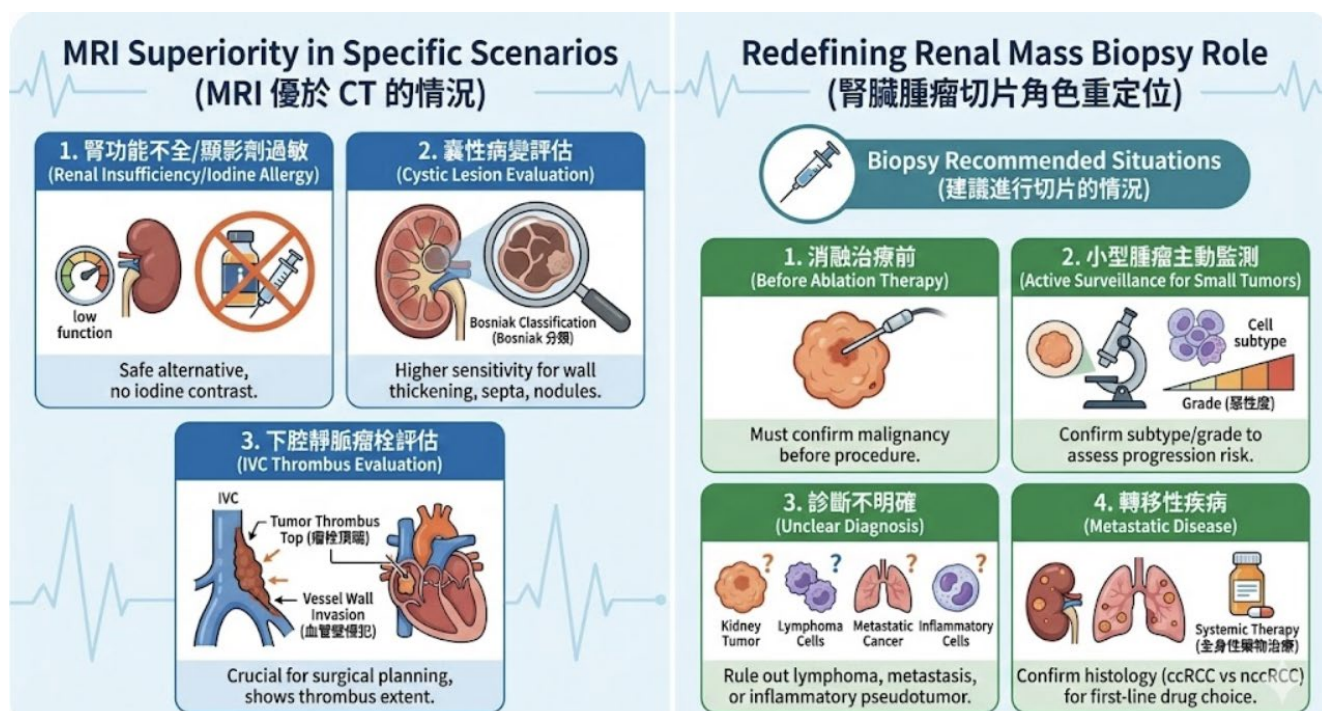


診斷特徵：典型的透明細胞癌在打藥後顯影增強值通常會增加 > 15-20 HU (Hounsfield Units)，且呈現「快進快出」(Wash-in, Wash-out) 的特徵。若腫塊內含有肉眼可見的脂肪 (Macroscopic fat)，則診斷強烈指向良性的**血管肌肉脂肪瘤 (Angiomyolipoma, AML)**，通常無需手術。

2.2.2 磁振造影 (MRI)

MRI 在以下情況優於 CT：

1. 腎功能不全或對碘顯影劑過敏的患者。
2. 囊性病變的評估：MRI 對於囊壁的增厚、分隔及結節的顯影更為敏感（Bosniak 分類）。
3. 下腔靜脈瘤栓（IVC Thrombus）的評估：MRI 能清晰顯示瘤栓的頂端位置（是否到達肝靜脈或右心房）及是否侵犯血管壁，這對手術計畫至關重要。



2.3 腎臟腫瘤切片 (Renal Mass Biopsy) 的角色重定位

過去，由於影像學診斷的高準確率 (>90%) 以及對針道轉移 (Needle tract seeding) 的擔憂 (現已證實風險極低, <0.01%)，術前切片並不普及，往往直接進行手術。然而，隨著「主動監測」和「消融治療」的興起，以及良性腫瘤（如嗜酸性細胞瘤）可能被誤切的風險，NCCN 指引重新定義了切片的角色。

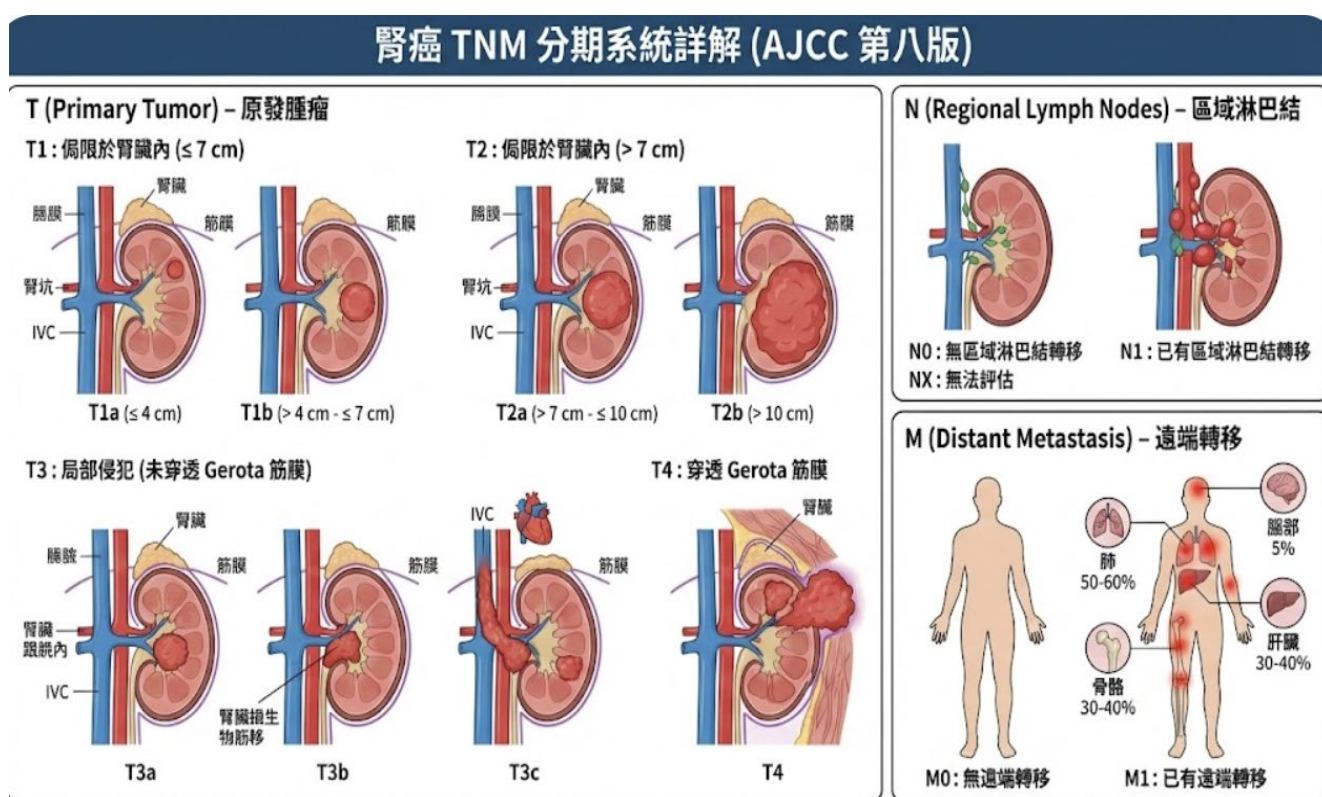
建議進行切片的情況：

1. 計畫進行消融治療前：必須取得病理診斷以確認惡性。

2. **小型腫瘤考慮主動監測**：需確認腫瘤的組織亞型（如乳突狀或透明細胞）及惡性度（Grade），以評估惡化風險。
3. **診斷不明確**：影像學特徵不典型，需排除淋巴瘤、轉移癌（如肺癌轉移至腎臟）或發炎性假瘤，這些疾病通常不需手術切除。
4. **轉移性疾病**：在開始全身性藥物治療前，必須確認組織型態（ccRCC vs nccRCC），因為這直接決定了一線用藥的選擇。

2.4 TNM 分期系統詳解 (AJCC 第八版)

準確的分期是制定治療計畫與預測預後的基石。



T (Primary Tumor) – 原發腫瘤

- T1：侷限於腎臟內，最大徑 ≤ 7 cm。
 - T1a：腫瘤 ≤ 4 cm。這是腎元保留手術與主動監測的最佳適應症。
 - T1b：腫瘤 > 4 cm 但 ≤ 7 cm。
- T2：侷限於腎臟內，最大徑 > 7 cm。

- T2a：腫瘤 > 7 cm 但 ≤ 10 cm。T2b：腫瘤 > 10 cm。
- T3：腫瘤發生局部侵犯，但未穿透 Gerota 筋膜。
 - T3a：腫瘤侵犯腎靜脈及其分支，或侵犯腎盂腎盞系統，或侵犯腎周脂肪或腎竇脂肪。這是最常見的 T3 亞型。
 - 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，甚至進入右心房，或侵犯下腔靜脈壁。此期手術極具挑戰性，常需心臟外科體外循環協助。
- T4：腫瘤穿透 Gerota 筋膜，包括直接侵犯同側腎上腺。這代表腫瘤已突破最後防線，直接侵襲周邊器官（如腸道、肌肉），預後極差。

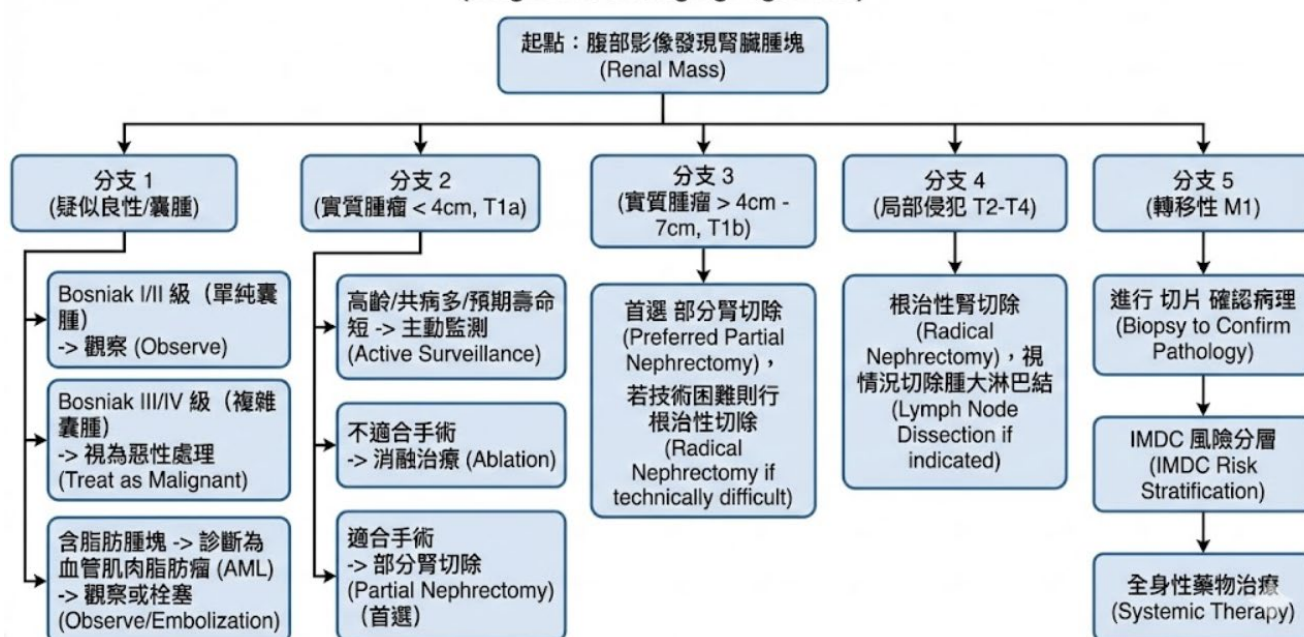
N (Regional Lymph Nodes) – 區域淋巴結

- NX：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 (Distant Metastasis) – 遠端轉移

- M0：無遠端轉移。
- M1：已有遠端轉移。常見轉移部位依序為：肺（50-60%）、骨骼（30-40%）、肝臟（30-40%）、腦部（5%）。

腎細胞癌診斷與分期流程圖
(Diagnostic & Staging Algorithm)



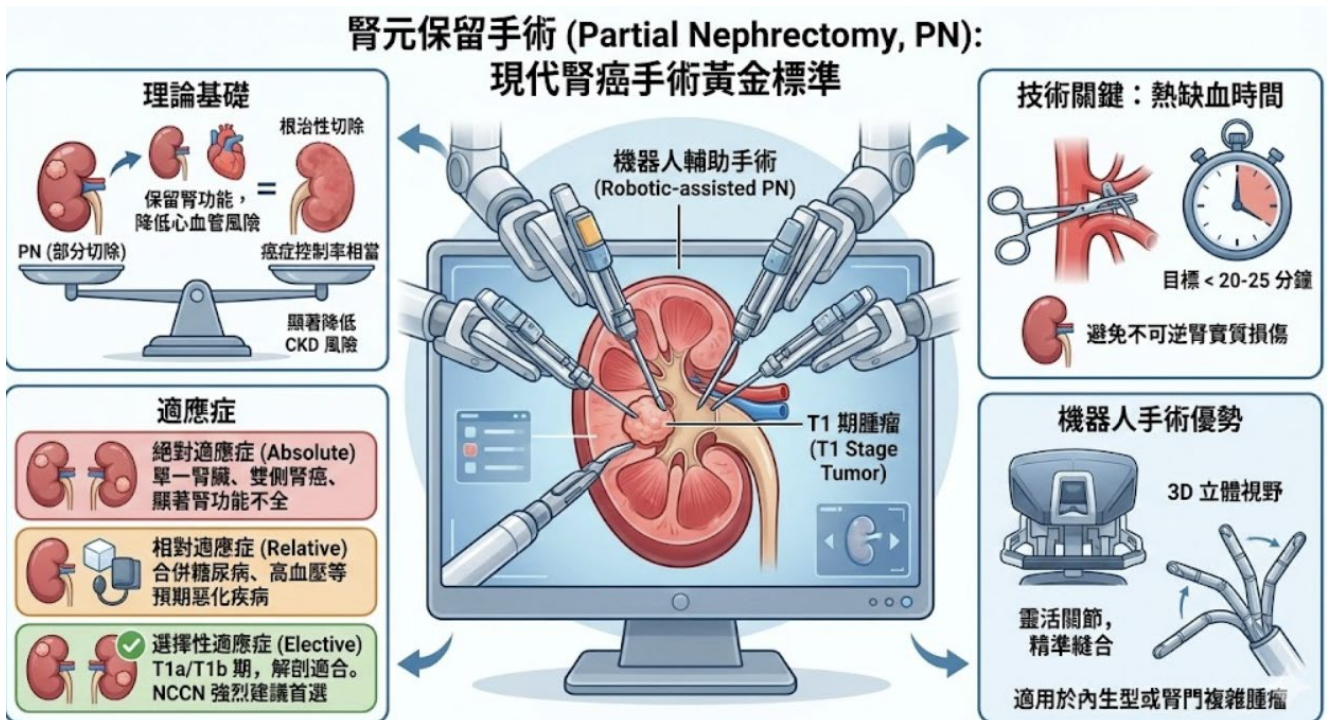
第三章、局部腎細胞癌的治療原則：手術與消融

對於局限性腎癌（Stage I-III），手術切除仍是唯一可能治癒的手段。治療目標已從單純的「腫瘤根除」演變為「腫瘤控制」與「最大化腎功能保留」並重的精準策略。

3.1 腎元保留手術（Partial Nephrectomy, PN）

又稱部分腎切除術。這是現代腎癌手術的黃金標準，特別是針對 T1 期腫瘤。

- **理論基礎：**研究顯示，對於 T1 期腫瘤，PN 的癌症控制率與根治性切除相當，但 PN 能顯著降低術後慢性腎臟病（CKD）的風險，進而減少長期心血管疾病的發生率與死亡率。

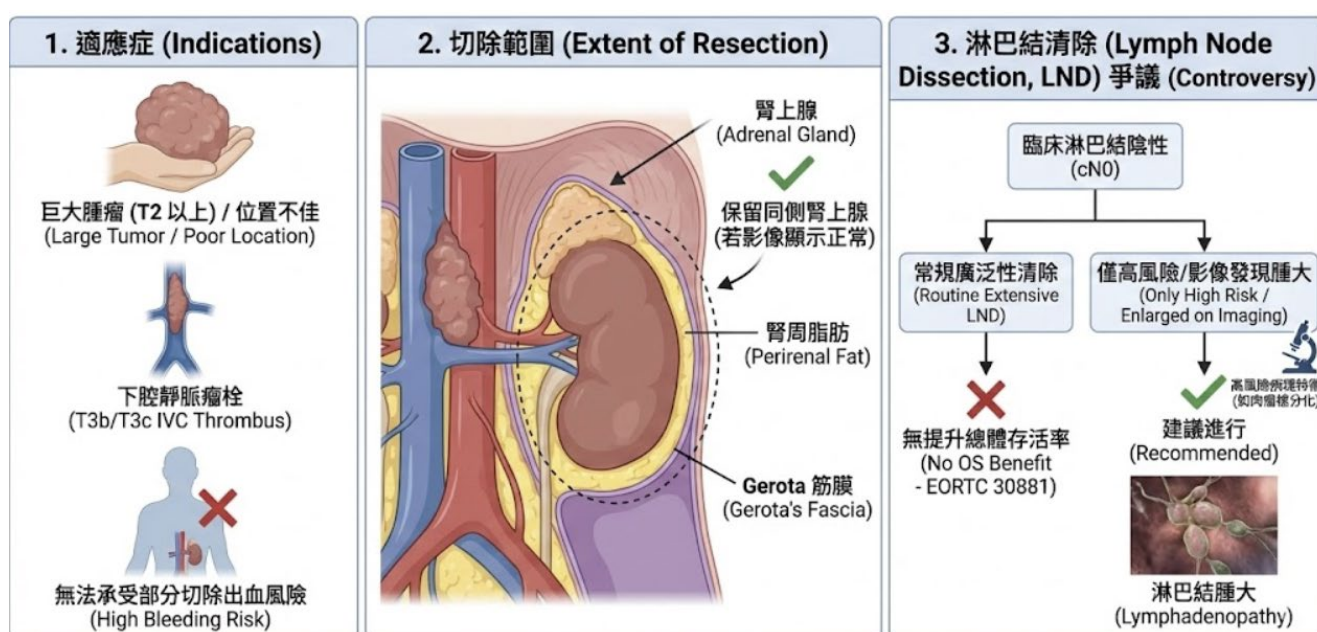


- **適應症：**
 - **絕對適應症：**單一腎臟（Solitary kidney）、雙側腎癌、或既有顯著腎功能不全的患者。
 - **相對適應症：**患者合併有可預見未來腎功能惡化的疾病（如糖尿病、高血壓）。

- **選擇性適應症：**對側腎臟健康，但腫瘤為 T1a 或 T1b 期，且解剖位置適合保留者。目前 NCCN 強烈建議在技術可行下，T1 期應首選 PN。
- **技術關鍵：熱缺血時間 (Warm Ischemia Time)：**手術中通常需暫時阻斷腎動脈血流以減少出血並縫合集合系統。為了避免不可逆的腎實質損傷，建議將熱缺血時間控制在 20-25 分鐘以內。
- **機器人輔助手術 (Robotic-assisted PN)：**達文西機器手臂因其 3D 立體視野與靈活的器械關節，使得縫合更精準、速度更快，已成為執行 PN 的主流術式，尤其對於內生型 (Endophytic) 或位於腎門附近的複雜腫瘤。

3.2 根治性腎切除術 (Radical Nephrectomy, RN)

雖然 PN 是首選，但 RN 在特定情境下仍不可或缺。



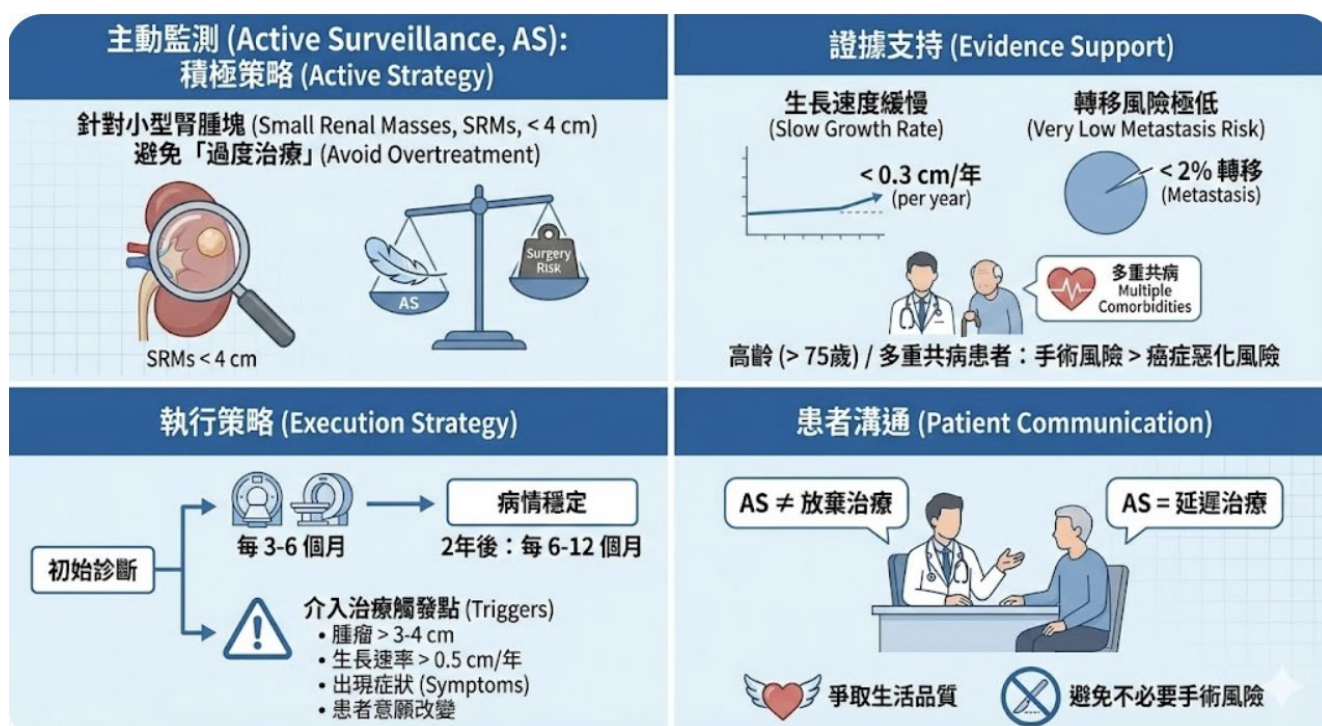
- **適應症：**腫瘤體積巨大 (T2 以上)、位置不佳導致無法保留足夠殘餘腎功能、T3b/T3c 期伴隨下腔靜脈瘤栓，或患者身體狀況無法承受部分腎切除較高的出血風險。
- **切除範圍：**切除患側腎臟、腎周脂肪、Gerota 筋膜。關於同側腎上腺，若術前影像顯示腎上腺外觀正常且未受侵犯，現代觀點傾向予以保留，以避免腎上腺功能低下。
- **淋巴結清除 (Lymph Node Dissection, LND)：**關於 LND 的價值一直存在爭議。EORTC 30881 第三期試驗顯示，對於臨床淋巴結陰性 (cN0) 的患者，常規進行廣

泛性淋巴結清除並不能提升總體存活率。因此，目前僅建議在術前影像或術中觸診發現淋巴結腫大，或具有高風險病理特徵(如肉瘤樣分化)的患者中進行 LND。

3.3 主動監測 (Active Surveillance, AS)

這是一種避免「過度治療」的積極策略，主要針對小型腎腫塊 (Small Renal Masses, SRMs, < 4 cm)。

- **證據支持：**多項前瞻性登錄研究 (如 DISSRM) 顯示，許多偶發性 SRMs 生長極為緩慢 (平均生長速度 < 0.3 cm/年)，且在直徑小於 3-4 cm 時，轉移風險極低 (< 2%)。對於高齡 (> 75 歲) 或多重共病患者，手術本身的併發症風險往往高於癌症惡化的風險。



- **執行策略：**
 - 初始診斷後，每 3-6 個月進行一次高品質 CT 或 MRI。
 - 若病情穩定，兩年後可延長至每 6-12 個月一次。
 - **介入治療觸發點 (Triggers)：**腫瘤直徑超過 3-4 cm、生長速率過快 (如 > 0.5 cm/年)、出現臨床症狀，或患者意願改變。
- **患者溝通：**需向患者明確解釋，AS 並非「放棄治療」，而是「延遲治療」，以爭取生活品質並避免不必要的手術風險。

3.4 消融治療 (Ablative Techniques)

包括冷凍治療 (Cryoablation) 和射頻消融 (Radiofrequency Ablation, RFA)。

- **原理：**利用極低溫（冷凍）或高溫（射頻）直接破壞腫瘤細胞。
- **定位：**作為 T1a 期 (< 4 cm) 患者不適合手術時的替代療法。
- **優缺點：**經皮穿刺進行，侵襲性極低，住院天數短，併發症少。缺點是局部復發率略高於手術，可能需要二次治療。**關鍵原則是治療前必須進行切片確診，以免治療了良性腫瘤而不自知。**

消融治療 (Ablative Techniques)：T1a 期 (< 4 cm) 不適合手術者的替代療法



冷凍治療 (Cryoablation)	射頻消融 (Radiofrequency Ablation, RFA)
 經皮穿刺 冰球	
原理：利用極低溫冷凍直接破壞腫瘤細胞	原理：利用高溫射頻直接燒灼破壞腫瘤細胞
 優點  侵襲性極低  住院天數短  併發症少	 缺點  局部復發率略高， 可能需二次治療  關鍵原則：治療前必須進行切片 確診，以免誤治良性腫瘤！ 

第四章、術後輔助治療與追蹤：從挫敗到突破

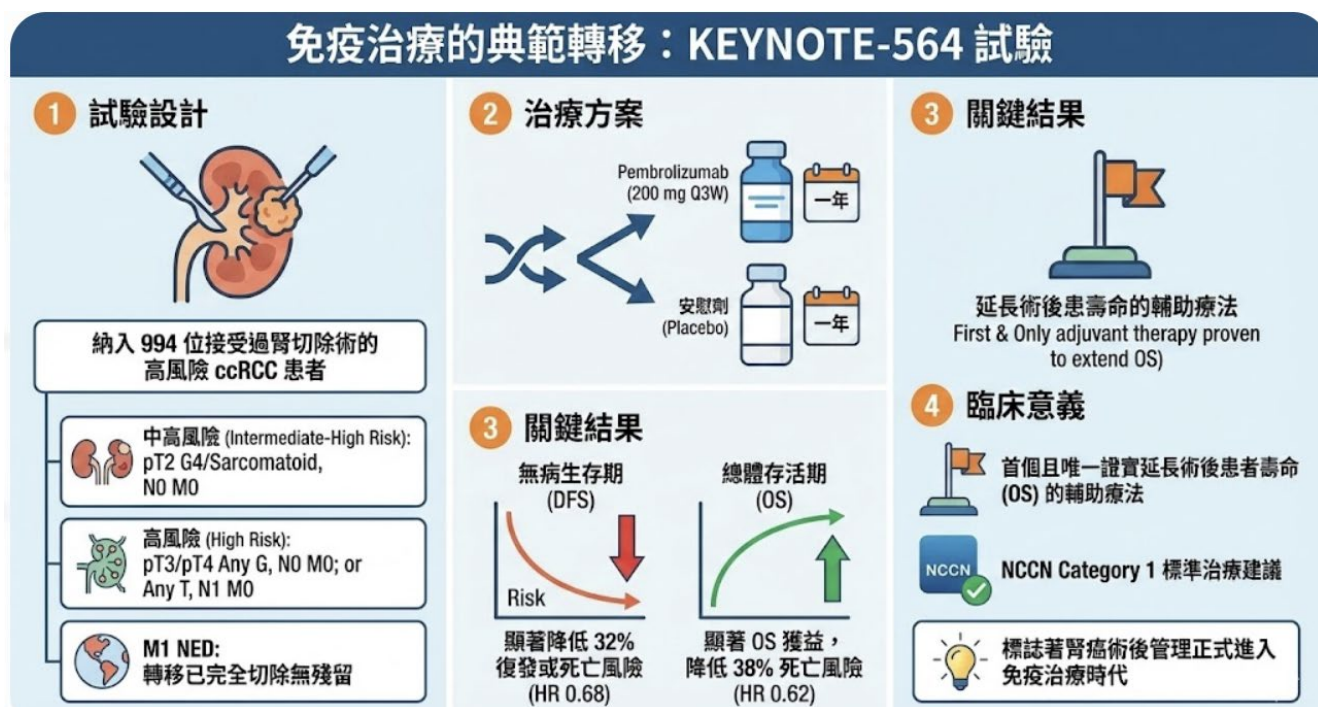
4.1 高風險復發的挑戰與 TKI 時代的困境

對於局限性腎癌患者，手術後的復發風險取決於病理分期與惡性度。高風險族群（如 pT3, pT4, 或 N+）術後復發率高達 30-50%，且一旦復發，預後通常不佳。過去十年間，醫學界嘗試將在轉移性腎癌中證實有效的 VEGF-TKI（如 Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib）前移至術後輔助治療（Adjuvant Therapy）。然而，數個大型第三期臨床試

驗（如 ASSURE, PROTECT, ATLAS）大多以失敗告終，未能證實這些藥物能延長總體存活期（OS），且藥物副作用（手足症候群、高血壓、疲倦）嚴重影響了術後患者的生活品質。雖然 S-TRAC 試驗顯示 Sunitinib 能延長無病生存期（DFS），但因缺乏存活期 OS 獲益且毒性較大，其臨床應用受到嚴格限制，並未被廣泛接受為標準治療。

4.2 免疫治療的典範轉移：KEYNOTE-564 試驗

Pembrolizumab（PD-1 抑制劑）的 KEYNOTE-564 第三期臨床試驗徹底改變了輔助治療的版圖，成為腎癌治療史上的里程碑。

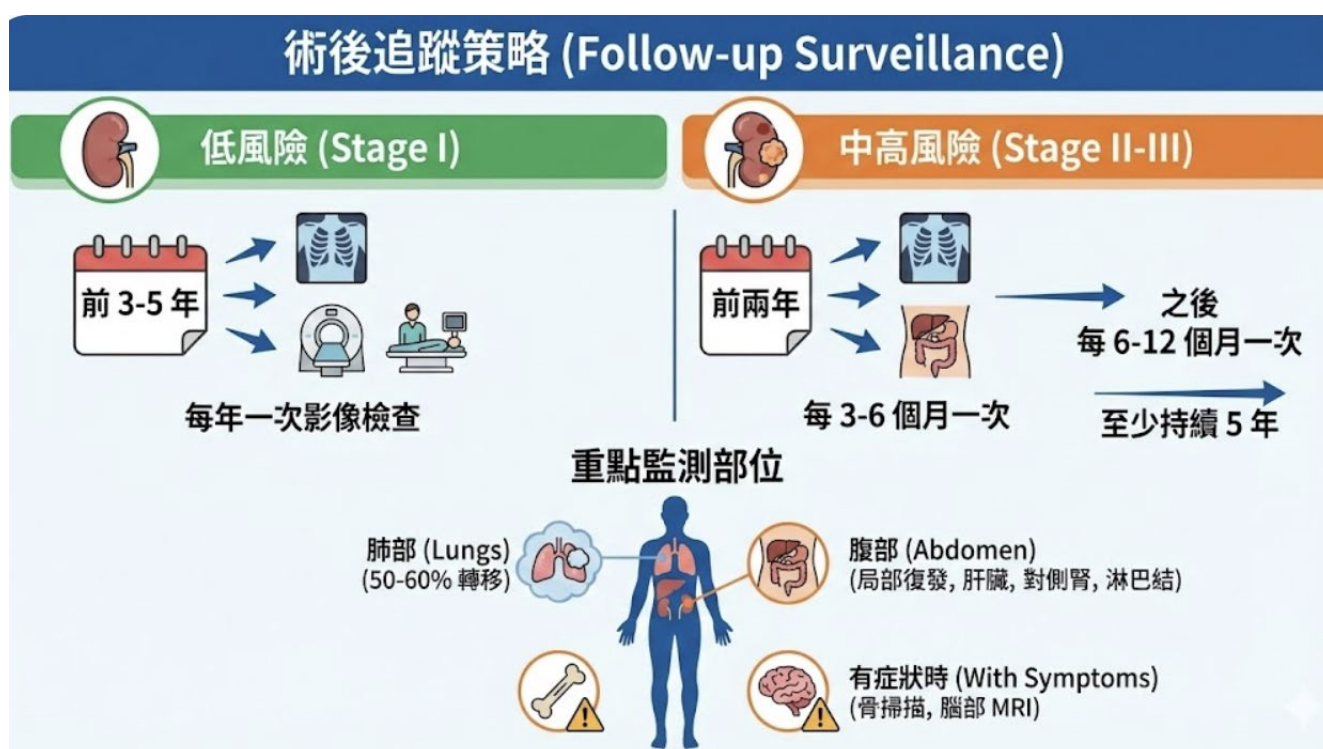


- **試驗設計：**納入 994 位接受過腎切除術的高風險 ccRCC 患者，包括：
 - 中高風險：pT2 Grade 4 或肉瘤樣分化，NO MO。
 - 高風險：pT3 或 pT4，任何 Grade，NO MO；或任何 T，N1 MO。
 - M1 NED：診斷時有轉移，但已完全切除原發與轉移灶，無殘留疾病。
- **治療方案：**隨機分配至 Pembrolizumab（200 mg Q3W）或安慰劑組，治療時間長達一年。
- **關鍵結果：**
 - **無病生存期（DFS）：**Pembrolizumab 顯著降低了 32% 的復發或死亡風險（HR 0.68）。

- **總體存活期 (OS)：**在最新的追蹤數據中，Pembrolizumab 組展現出統計學顯著的 OS 獲益 (HR 0.62)，將死亡風險降低了 38%。
- **臨床意義：**這是首個且目前唯一證實能延長腎癌術後患者**壽命 (OS)** 的輔助療法。基於此強效證據，NCCN 指引已將 Pembrolizumab 列為 Category 1 的標準治療建議。這標誌著腎癌術後管理正式進入免疫治療時代，對於符合條件的高風險患者，術後應主動討論並提供此治療選項。

4.3 術後追蹤策略 (Follow-up Surveillance)

追蹤的主要目的是早期發現局部復發或遠端轉移。追蹤頻率應依據復發風險分層進行調整。



- **低風險 (Stage I)：**復發風險低。建議術後前 3-5 年每年進行一次胸部 (X 光或 CT) 與腹部 (CT, MRI 或超音波) 影像檢查。
- **中高風險 (Stage II-III)：**復發風險較高，且多發生在術後前三年。建議術後前兩年每 3-6 個月進行一次影像檢查，之後改為每 6-12 個月一次，至少持續 5 年。
- **重點監測部位：**
 - **肺部：**最常見的轉移部位 (50-60%)。

- **腹部：**監測腎窩局部復發、肝臟轉移、對側腎臟腫瘤及腹膜後淋巴結。
- **其他：**有症狀時（骨痛、頭痛）才需安排骨掃描或腦部 MRI 。

第五章、晚期與轉移性腎癌的風險分層與治療決策

當疾病進入第四期或復發，治療目標轉為延長生存期、控制症狀與維持生活品質。此時，全身性藥物治療成為主角，而精準的風險分層則是導航的羅盤。

5.1 IMDC 風險分層模型：治療決策的核心

在開啟全身性治療前，必須對患者進行風險分層。目前全球公認的標準是 IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) 模型，它包含六個獨立的預後不良因子：

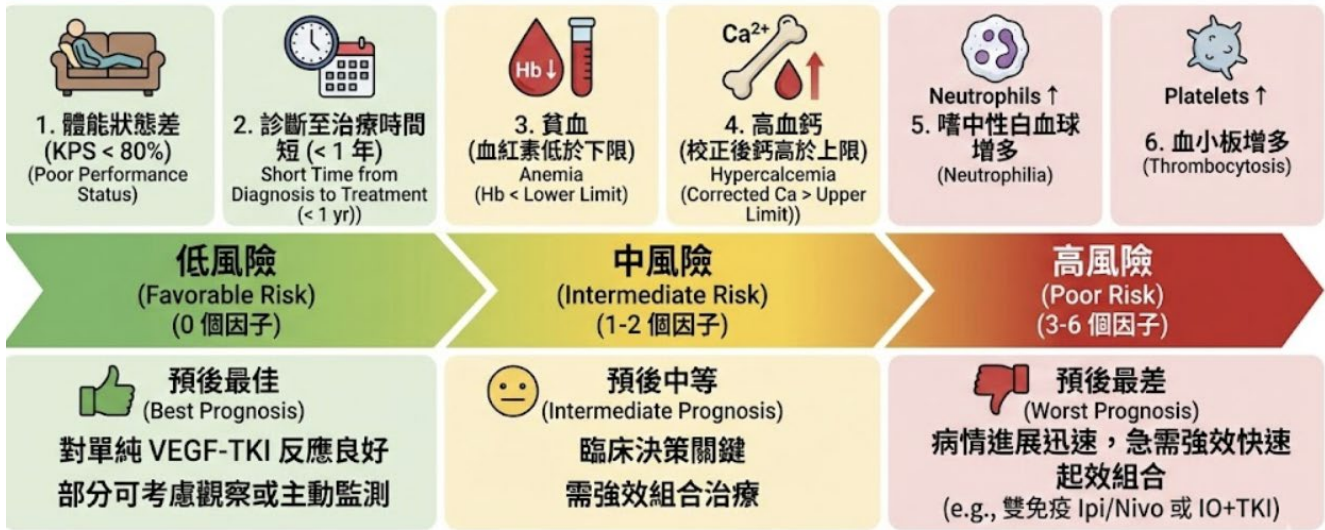
1. **體能狀態差：**Karnofsky Performance Status (KPS) < 80%（患者勉強可自理生活，但無法工作）。
2. **診斷至治療時間短：**從初次診斷腎癌到需要全身性治療的時間 < 1 年（暗示腫瘤生物學行為惡性，生長快速）。
3. **貧血：**血紅素 (Hb) 低於正常值下限。
4. **高血鈣：**校正後血清鈣濃度高於正常值上限（反映骨轉移或腫瘤分泌 PTHrP）。
5. **嗜中性白血球增多 (Neutrophilia)：**反映全身性發炎反應。
6. **血小板增多 (Thrombocytosis)：**反映腫瘤負相關的慢性發炎狀態。

分組與臨床意義：

- **低風險 (Favorable Risk)：**0 個因子。這群患者預後最佳，對單純 VEGF-TKI 治療反應良好，且因病程相對緩慢，部分患者可考慮先進行觀察或主動監測。
- **中風險 (Intermediate Risk)：**1-2 個因子。
- **高風險 (Poor Risk)：**3-6 個因子。這群患者預後最差，病情進展迅速，急需強效且能快速起效的治療組合（如雙免疫療法或 IO+TKI）來控制病情。**臨床決策關鍵：**IMDC 分層直接決定了一線藥物的給付規定與選擇（見第六章），例如雙免疫療法 (Ipi/Nivo) 主要獲益於中高風險族群。

IMDC 風險分層模型：治療決策的核心

開啟全身性治療前之必須評估：預後不良因子



IMDC 分層直接決定一線藥物選擇與給付規定

5.2 減積性腎切除術 (Cytoreductive Nephrectomy, CN) 的角色演變

在干擾素治療時代，切除原發腫瘤被證明能提升免疫反應並延長壽命。但在標靶與免疫治療時代，**CARMENA 試驗** 挑戰了這一觀念。該試驗顯示，對於中高風險的轉移性腎癌患者，先進行手術再吃藥 (Surgery then Sunitinib) 與單純吃藥 (Sunitinib alone) 相比，並未帶來生存獲益，手術組甚至可能因術後併發症延誤了全身性藥物的啟動時機。

當前臨床共識 (NCCN 2025)：

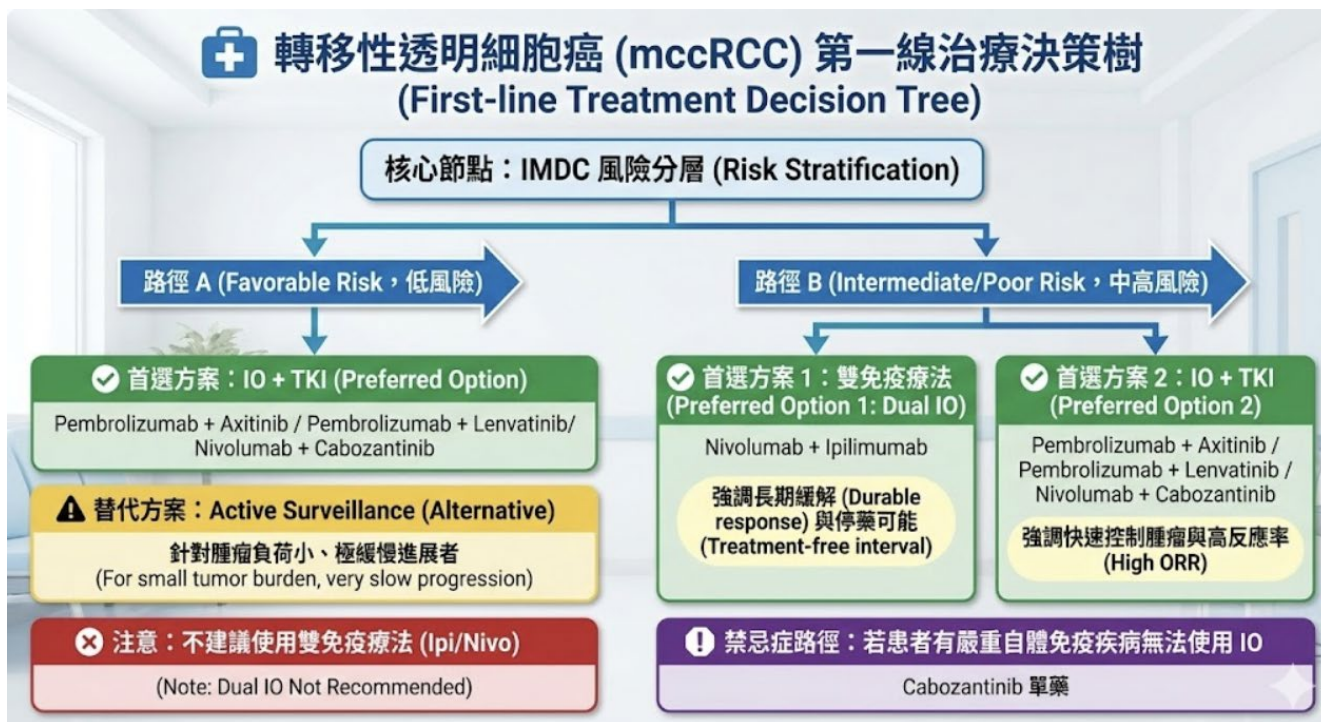
- **不建議**：對於 IMDC 高風險患者，或腫瘤負荷大、體能差的患者，不應常規進行減積性腎切除，應優先給予全身性藥物治療。
- **可考慮**：對於 IMDC 低風險患者、體能狀態極佳、轉移病灶體積小且原發腎腫瘤易於切除者，減積性腎切除術(CN)仍可能帶來獲益。
- **姑息性切除**：若患者有嚴重的原發灶症狀，如頑固性血尿導致貧血、無法控制的疼痛，則為了症狀控制可進行姑息性腎切除 (Palliative Nephrectomy)。

第六章、轉移性透明細胞癌 (mccRCC) 的全身性治療地圖

治療策略已從過去的單藥 TKI 演進為「免疫+標靶」(IO+TKI) 或「雙免疫」(Dual IO) 的聯合療法時代。

6.1 第一線治療：黃金標準的建立

NCCN 指引依據 IMDC 風險分層推薦不同的首選方案 (Preferred Regimens)。

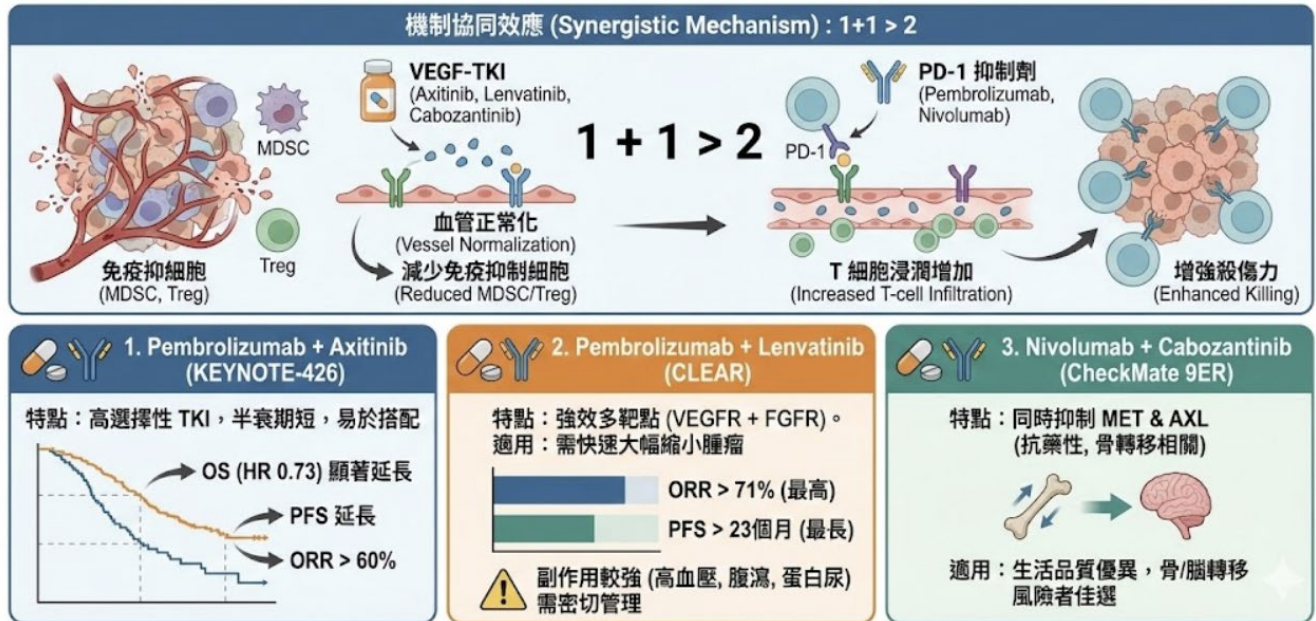


6.1.1 免疫檢查點抑制劑 + 血管新生抑制劑 (IO + TKI)

- 適用對象：涵蓋所有風險族群 (Favorable, Intermediate, Poor)。
- 機制協同效應：VEGF-TKI (如 Axitinib, Lenvatinib, Cabozantinib) 不僅能阻斷血管新生導致腫瘤缺氧壞死，還能使腫瘤血管正常化，增加 T 細胞的浸潤，並減少微環境中的免疫抑制細胞 (如 MDSC, Treg)，從而增強 PD-1 抑制劑 (Pembrolizumab, Nivolumab) 的殺傷力。這是一種「1+1 > 2」的協同作用。

免疫檢查點抑制劑 + 血管新生抑制劑 (IO + TKI): 協同抗癌療法

適用對象：所有風險族群 (Favorable, Intermediate, Poor)



• 主要組合與關鍵試驗數據：

1. Pembrolizumab + Axitinib (KEYNOTE-426)：

- **特點：**Axitinib 是高選擇性 TKI，半衰期短，若出現副作用停藥後恢復快，易於與免疫藥物搭配。
- **數據：**證實優於 Sunitinib，顯著延長 OS (HR 0.73) 和 PFS，且客觀反應率 (ORR) 達 60% 以上。

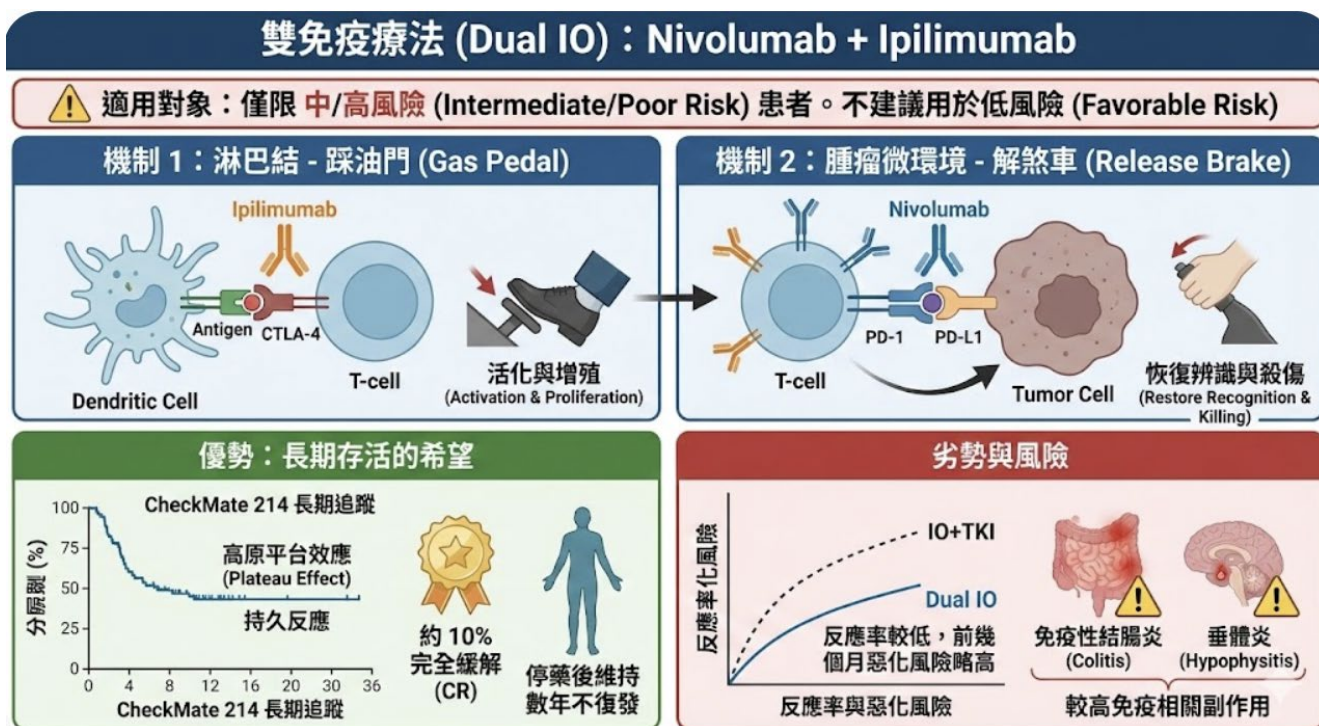
2. Pembrolizumab + Lenvatinib (CLEAR)：

- **特點：**Lenvatinib 是強效的多靶點抑制劑 (VEGFR + FGFR)。此組合展現了目前所有一線療法中最高的客觀反應率 (ORR > 71%) 和最長的無惡化存活期 (PFS > 23 個月)。
- **適用：**特別適合腫瘤負荷大、症狀明顯，需要「快速且大幅度縮小腫瘤」的患者。但副作用 (高血壓、腹瀉、蛋白尿) 較強，需密切管理。

3. Nivolumab + Cabozantinib (CheckMate 9ER)：

- **特點：**Cabozantinib 同時抑制 MET 與 AXL，這兩個靶點與腎癌的抗藥性及骨轉移有關。
- **適用：**生活品質數據優異，對於有骨轉移或腦轉移風險者為極佳選擇。

6.1.2 雙免疫療法 (Dual IO)



- 組合：Nivolumab (PD-1 抑制劑) + Ipilimumab (CTLA-4 抑制劑)。
- 適用對象：僅限 中/高風險 (Intermediate/Poor Risk) 患者。
- 機制：Ipilimumab 作用於淋巴結，促進 T 細胞的活化與增殖(踩油門)；Nivolumab 作用於腫瘤微環境，恢復 T 細胞對癌細胞的辨識與殺傷（解煞車）。
- 優勢：長期存活的希望。來自 CheckMate 214 的長期追蹤數據顯示，此組合能提供持久的反應 (Durable Response)。曲線尾部出現「高原平台效應」，意味著部分患者（約 10%）能達到完全緩解 (CR) 並在停藥後維持數年不復發，這是目前 TKI 療法難以達到的境界。
- 劣勢：反應率較 IO+TKI 低，前幾個月病情惡化風險略高，且存在較高的免疫相關副作用 (irAEs) 風險（如免疫性結腸炎、垂體炎）。不建議用於低風險患者，因為在該族群中，其療效未優於 Sunitinib 且毒性較大。

6.2 第二線及後續治療

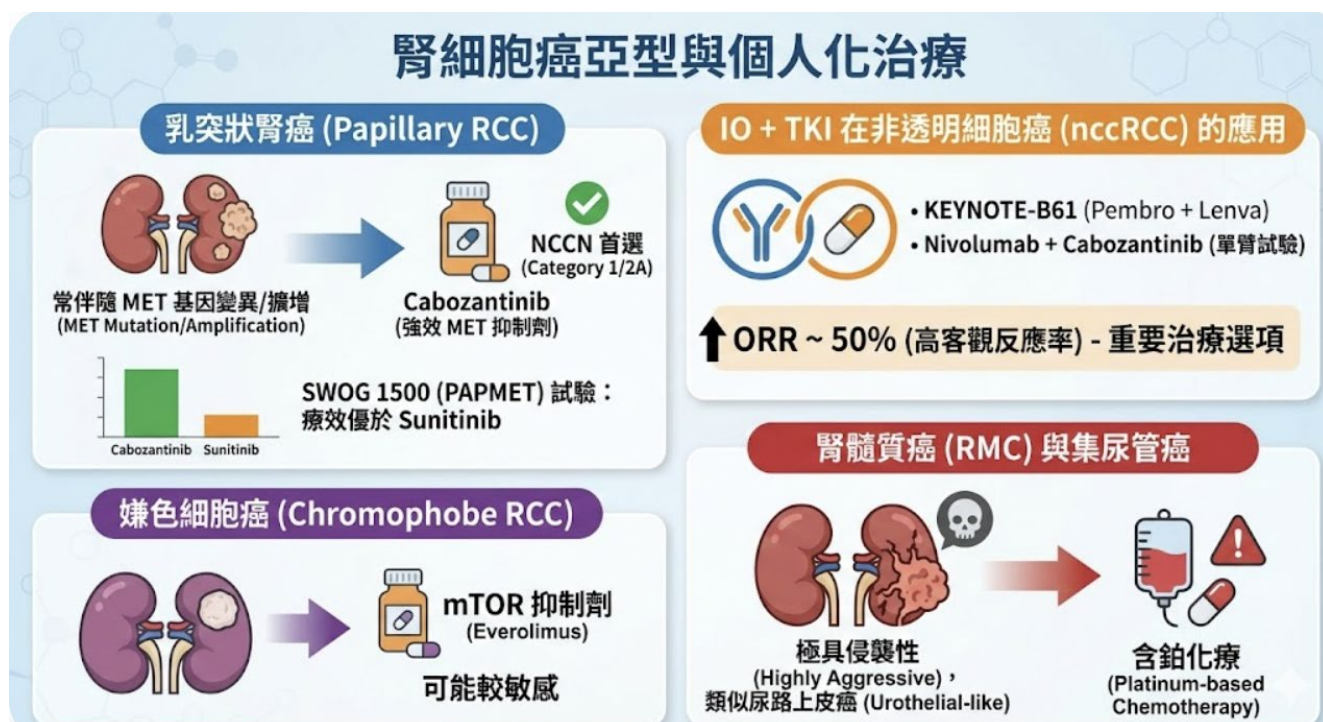
二線治療的選擇取決於一線使用了什麼藥物 (TKI Refractory vs IO Refractory)。

- 若一線使用 IO+TKI：此時腫瘤可能對 PD-1 產生抗性。二線通常轉換為另一種機制的 TKI，以克服血管新生路徑的代償。

- **Cabozantinib** (METEOR 試驗)：因其廣效靶點 (MET/AXL) 能克服一線 TKI 抗藥性，顯著延長 OS。
- **Tivozanib** (TIVO-3 試驗)：高選擇性 VEGFR-TKI，副作用極小，耐受性佳，特別適合體能較差或已接受多線治療的患者，在三線/四線治療中仍能展現 PFS 獲益。
- **新型武器 Belzutifan**：作為首創的 HIF-2 α 抑制劑，Belzutifan 為經歷過 IO 和 TKI 治療後的患者提供了全新的「非 TKI、非 IO」選擇。LITESPARK-005 試驗證實其在後線治療中優於 Everolimus。其作用機轉是直接阻斷 HIF-2 α 進入細胞核，從源頭關閉血管新生基因。副作用主要是貧血（因抑制 EPO）和缺氧，與傳統 TKI 的手足症候群、腹瀉截然不同，提供了良好的生活品質。

第七章、非透明細胞腎細胞癌 (nccRCC) 的治療突破

過去 nccRCC 缺乏專屬的高級別證據，常被排除在大型試驗外，只能「借用」ccRCC 的藥物。但近年來已有突破：



- **乳突狀腎癌 (Papillary RCC)**：這類腫瘤常伴隨 *MET* 基因的變異或擴增。基於 SWOG 1500 (PAPMET) 試驗，Cabozantinib (強效 *MET* 抑制劑) 在轉移性 pRCC 的療效顯著優於 Sunitinib，成為 NCCN 唯一推薦的首選 (Category 1/2A)。
- **IO + TKI 的應用**：KEYNOTE-B61 (Pembrolizumab + Lenvatinib) 和另一項 Nivolumab + Cabozantinib 的單臂試驗顯示，IO+TKI 組合在 nccRCC 中也能達到約 50% 的高客觀反應率，效果令人驚艷，已成為重要的治療選項。
- **嫌色細胞癌 (Chromophobe)**：可能對 mTOR 抑制劑 (Everolimus) 較敏感。
- **腎髓質癌 (RMC) 與集尿管癌**：生物學行為極具侵襲性，類似尿路上皮癌，建議使用含鉑化療 (Platinum-based chemotherapy)。

第八章、治療副作用管理與支持性照護：患者生存指南

有效的副作用管理是確保患者能持續接受治療並維持生活品質的關鍵。

8.1 標靶藥物 (TKI) 的副作用管理

TKI 的副作用多源於其對 VEGF 受體的抑制，導致全身微血管功能障礙 (脫靶效應)。

- **高血壓**：最常見 (>40%)。機制是血管內皮一氧化氮 (NO) 生成減少導致血管收縮。
 - **處置**：居家每日監測血壓。首選 ACEI/ARB 或鈣離子阻斷劑 (Amlodipine)。若血壓難以控制，需暫停 TKI 直到恢復。
- **手足皮膚反應 (Hand-Foot Skin Reaction, HFSR)**：手掌、腳底受力處出現紅腫、脫皮、水泡及劇痛。
 - **護理**：預防重於治療。治療開始前去除厚角質，每日塗抹含尿素 (Urea) 的保濕霜，穿著寬鬆厚底襪。嚴重時需停藥或減量。
- **腹瀉**：常見於 Lenvatinib/Axitinib。
 - **護理**：採低纖維飲食 (白飯、香蕉、吐司)，避免乳製品與油膩食物。隨身攜帶 Loperamide (Imodium)，腹瀉發生即服用。注意水分電解質補充。
- **蛋白尿與甲狀腺功能低下**：VEGF 抑制會影響腎絲球過濾與甲狀腺血管。需定期監測尿蛋白與 TSH，必要時補充甲狀腺素。

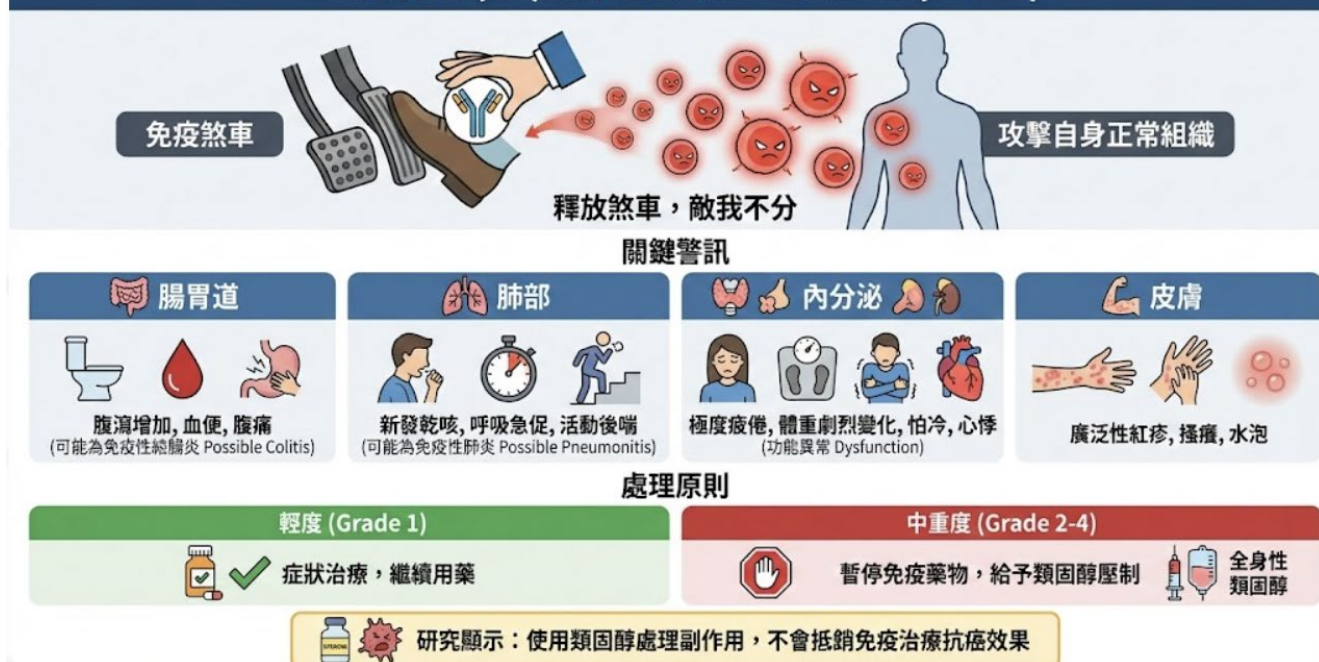


8.2 免疫治療 (IO) 的免疫相關不良反應 (irAEs)

IO 就像釋放了免疫系統的煞車，有時會導致免疫系統「敵我不分」，攻擊自身正常組織。這些反應可能發生在全身任何器官。

- **關鍵警訊：**
 - **腸胃道：**腹瀉次數明顯增加、血便、腹痛（可能為免疫性結腸炎）。
 - **肺部：**新發生的乾咳、呼吸急促、活動後喘（可能為免疫性肺炎）。
 - **內分泌：**極度疲倦、體重劇烈變化、怕冷、心悸（可能為甲狀腺/垂體/腎上腺功能異常）。
 - **皮膚：**廣泛性紅疹、搔癢、水泡。
- **處理原則：**早期發現至關重要。輕度 (Grade 1) 可症狀治療並繼續用藥；中重度 (Grade 2-4) 需暫停免疫藥物，並給予全身性皮質類固醇 (Systemic Steroids) 壓制過度活化的免疫反應。研究顯示，為了處理副作用而使用類固醇，並不會抵銷免疫治療抗癌的效果。

免疫治療 (IO) 的免疫相關不良反應 (irAEs)



8.3 心理支持與「掃描焦慮」(Scanxiety)

許多患者在追蹤期間會經歷嚴重的焦慮，特別是在等待電腦斷層 (CT) 掃描結果的日子，這被稱為「掃描焦慮」(Scanxiety)。

• 應對策略：

- **建立例行公事**：將檢查日視為常規健康監測的一部分。
- **分散注意力**：在等待結果期間安排其他活動。
- **尋求支持**：加入病友團體，分享經驗。醫療團隊應在掃描後盡快告知結果，減少患者等待的煎熬。

第九章、遺傳性腎癌與篩檢：家族的守護

約 3-5% 的腎癌源於遺傳。辨識這些症候群不僅關乎患者本身的治療，更影響整個家族的健康。

9.1 VHL 症候群 (Von Hippel-Lindau Disease)

這是一種自體顯性遺傳疾病，患者生殖細胞帶有 *VHL* 基因突變。特徵為多器官腫瘤：視網膜/中樞神經血管母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、胰臟囊腫及多發性雙側 ccRCC。

- **3 公分原則 (3 cm Rule)**：由於 VHL 患者終其一生會不斷長出新腫瘤，為了避免年輕患者因反覆手術導致無腎狀態而需洗腎，目前的標準處置是「主動監測」。直到最大的實質腫瘤直徑達到 3 公分時，才進行腎元保留手術。研究證實，3 公分以下的 VHL 腎癌幾乎不會轉移。
- **藥物革命：Belzutifan**：2021 年 FDA 核准 Belzutifan 用於治療 VHL 相關的腎細胞癌、中樞神經血管母細胞瘤及胰臟神經內分泌腫瘤（針對不需要立即手術者）。這被稱為「化學減積」，能有效縮小腫瘤，延後甚至免除患者的手術需求，大幅改善了 VHL 患者的生活品質。

9.1 VHL 症候群 (Von Hippel-Lindau Disease)

3 公分原則

藥物革命 (Drug Revolution): Belzutifan

化學減積，延後手術，改善生活品質
(Chemical cytoreduction, delays surgery, improves QoL)

9.2 HLRCC (遺傳性平滑肌瘤及腎細胞癌)

極度危險！

絕對不適用 3 公分原則 (NO 3 cm Rule)

立即根治性切除 (Immediate Radical Nephrectomy)

轉移性治療 (Metastatic Treatment)

Bevacizumab Erlotinib **NCCN 推薦首選 (NCCN Preferred)**

9.2 HLRCC (遺傳性平滑肌瘤及腎細胞癌)

與 *FH* (Fumarate Hydratase) 基因突變有關。特徵是皮膚/子宮平滑肌瘤及第二型乳突狀腎癌。

- **極度危險**：HLRCC 的腎腫瘤極具侵襲性，即便體積很小也極易轉移。因此，**絕對不適用 3 公分原則**。一旦影像發現實質腫瘤，無論大小，應立即進行根治性切除。
- **轉移性治療**：這類腫瘤具有獨特的代謝缺陷，對 Bevacizumab (抗 VEGF 單抗) + Erlotinib (EGFR 抑制劑) 的組合反應良好，是 NCCN 推薦的首選方案。

總結：腎癌治療的未來展望

腎細胞癌的治療在過去二十年間經歷了翻天覆地的變化。從早期的細胞激素時代，跨越到 TKI 標靶時代，再到如今的免疫聯合治療時代，患者的存活期已大幅延長。這張「治療地圖」呈現了現代醫學對抗腎癌的幾個關鍵進展：

1. **手術更精準**：腎元保留手術與主動監測的普及，減少了過度治療，保護了患者的腎功能。
2. **藥物更強效**：IO+TKI 與雙免疫療法將晚期腎癌的五年存活率推向歷史新高，部分患者甚至能實現長期無病生存。
3. **輔助更有效**：Pembrolizumab 填補了術後復發預防的空白，為高風險患者提供了新的護盾。
4. **標靶更特異**：Belzutifan 的出現象徵著從廣泛抑制走向針對致病機轉（HIF-2 α ）的精準打擊，開啟了遺傳性腎癌治療的新篇章。

這份指引旨在為醫藥人員提供清晰的臨床路徑，同時也讓患者了解，在這場抗癌旅程中，每一個階段都有相應的武器與策略。我們不再只是延長生命，而是朝著將腎癌轉化為一種可控的慢性病，甚至實現治癒的終極目標邁進。

作者：方麗華臨床藥師編輯撰寫/Gemini 輔助

Reference:

https://www.cancerinfos.org/pdf/DrugInfo/20260124042126792_RCC%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95

附錄：圖表文字說明 (Visual Descriptions)

圖：VHL 通路與藥物作用機轉圖 (Mechanism of Action: VHL-HIF Pathway)

VHL 通路與藥物作用機轉圖 (Mechanism of Action: VHL-HIF Pathway)

