

腎臟細胞癌

流行病學

- 為腎臟最常見的惡性腫瘤，源發於腎臟內近端腎小管表皮
- 佔所有惡性腫瘤的 2%，成人腎臟腫瘤的 80-85%，男：女：1。5：1
- 好發年齡為 40-70 歲，偶發於幼年及年輕人
- 民國九十一年臺灣地區主要癌症死亡原因中，腎臟惡性腫瘤在男性排名第十四，女性排名第十五

病因學及危險因子

- 抽煙：在男女性皆增加
- 肥胖：尤其在女性
- 高血壓及服用降壓劑
- 腎疾患：後天性囊腎的洗腎病人，腎結石及反復性腎感染，自體顯性多囊腎疾病
- 人類第三對染色體短臂上的腫瘤抑制基因 (VHL) 缺損 (3p Deletion)
- 職業暴露：石棉，鞋子，皮革工人
- 飲食方面：高卡路里飲食

臨床表現

- 最常見為貧血(20-40%)，惡病質(33%)，虛弱(33%)，體重減輕(33%)，發燒(30%)。
- Classical Triad (典型三症狀)：血尿，腹部腫塊及腰部酸痛都出現的機率是 10-15%，通常為轉移性疾病的前兆。在疾病過程中，50%病人會出現血尿症狀。
- 紅血球增多症，高血鈣，肝功能不良，慢性發炎指數上升 (ESR)↑。
- 身體檢查偶可發現精索靜脈曲張 (Varicocele)，不會因平躺而消失。
- 具自發性消退的特性，但並不等於長期根治。

評估與診斷

(A) 影像學

- a) 超音波：首先區分腫塊為固形的 (solid) 或囊狀的 (cystic)，若為純囊狀，追蹤即可，若為固形或囊狀裏有固形，則安排電腦斷層。
- b) 電腦斷層：可以測出腫瘤大小及其輪廓和鄰近構造的侵犯，可以偵測有否轉移，(肝、淋巴或其他器官)。
- c) 核磁共振：評估後腹腔的血管供應或侵犯情形，或是病人無法接受斷層顯影，特別是腎功能不良時可安排。

- d) 正子攝影：目前對評估腎臟腫瘤的經驗及特異性，仍在研究中。
- e) 經皮穿刺切片：尚有爭議，因有人認為腫瘤會沿著切片管道播種 (tumor seeding)，也易造成出血及鄰近內臟穿孔、受傷。

(B) 依組織學分類，RCC 又可以分為

- 1) clear cell type (75%~85%)
- 2) chromophilic type (12%~14%)
- 3) chromophobic type(5%)
- 4) collecting duct type (1%)

(C) 腎臟細胞癌分期

原發腫瘤	
Tx	原發腫瘤無法被評估
To	沒有證據顯示原發腫瘤
T1	腫瘤≤ 7 cm，侷限在腎臟
T2	腫瘤> 7cm，侷限在腎臟
T3	腫瘤侵犯大靜脈，腎上腺或腎臟周圍組織，但未超過 Gerota's fascia
T3a	腫瘤侵犯腎上腺或腎臟周圍組織，但未超過 Gerota's fascia
T3b	腫瘤侵犯腎靜脈或橫膈膜之下的腔靜脈
T3c	腫瘤侵犯腎靜脈或橫膈膜之上的腔靜脈
T4	腫瘤侵犯超過 Gerota's fascia
局部淋巴結	
Nx	局部淋巴結無法被評估
No	無局部淋巴結轉移
N1	單一局部淋巴結轉移
N2	超過一局部淋巴結轉移
遠處轉移	
Mx	無法評估遠處轉移
Mo	無遠處轉移
M1	遠處轉移

<疾病分期>				五年存活率
第 I 期	T1	No	Mo	75%
第 II 期	T2	No	Mo	60%
第 III 期	T1	N1	Mo	40%
	T2	N1	Mo	
	T3a	No	Mo	
	T3a	N1	Mo	
	T3b	No	Mo	
	T3b	N1	Mo	
	T3c	No	Mo	
	T3c	N1	Mo	
第 IV 期	T4	No	Mo	10%
	T4	N1	Mo	
	任何 T	N2	Mo	
	任何 T	任何 N	M1	

治療

(A) 早期疾病 (T1 或 T2, No)

- 侷限於腎臟的病灶仍以開刀為主，一般實施根除性腎切除手術。腎元保留手術實施於 1) 雙側腎細胞癌， 2) 單腎併發腎細胞癌， 3) 腫瘤<4cm 且邊緣清楚， 4) 全腎切除對另一側腎臟有傷害時。
- 若腫瘤位於腎臟上方且較大時，同側腎上腺將一併切除。
- 淋巴結切除可提供更準確的疾病分期，相信對淋巴結有轉移者有較佳預後。但目前仍未證明可增加存活率。

(B) 局部晚期疾病 (T3 或 T4, N1 或 N2)

- 大約 50% 病人發病時即為此期。
- 腫瘤往下侵犯至腎靜脈及下腔靜脈并非罕見，它們仍可以手術切除，10 年存活達 40% 曾被報導過。
- 腫瘤若侵犯鄰近器官如肝，胰等(T4)的治療仍以手術為主。但存活率一般只有約一年。

(C) 輔助性治療

- 對 RCC 而言，目前仍沒有確定角色，術後放射治療效果不彰，干擾素的輔助角色也不佳，IL-2 目前尚在探討中。

(D) 轉移性疾病的治療

- 約 33% 病人第一次發病即為此分期，有 50% 局部晚期病人在術後仍發展成轉移性疾病。
- 一般以全身治療為主軸，雖然手術及放療在轉移性 RCC 仍有角色。
- 預後很差，因對 R/T，C/T 及荷爾蒙都有高度抗性，5 年存活 0-20%。
- 單一轉移：若轉移病灶可切除則五年存活率為 35-60%，術後可實施放射線治療。對無法切除的病灶，可以放療治之。

良好的預後因素包括

- 1) 術後無疾病存活(DFS)至少 ≥ 1 年。
 - 2) 單一轉移病灶 vs 多發轉移病灶 (54% vs 35%，5 年存活率)
 - 3) 年紀 < 60 歲 (49% vs 35%，5 年存活率)
 - 4) 肺轉移比腦轉移預後好。
- 多發轉移：常見，尤其是肺部及骨骼轉移，一般治療通則為全身性療法。免疫療法常用，化療效果不佳。
 - 曾有報告根治性腎切除手術可使轉移病灶消退，機轉是移除原發性腫瘤可激發免疫系統。臨床試驗也證實根治性腎切除手術+免疫療法比單獨免疫療法有更好的存活率。

(E) 免疫療法

- 主要是以 IL-2，及 Interferon- α 為主，刺激病人本身的免疫系統來對抗腫瘤。
- IL-2 副作用為低血壓及血管滲漏症候群，若副作用太大，可略過一次治療而非減量。IL-2 可以靜脈注射（高劑量，低劑量）以及皮下注射。高劑量好處是反應持續時間較長。
- Interferon- α 反應率一般可達 15%-20%。ESR 低，活動能力好，無體重減輕，肺轉移為主，曾接受腎切除者有較好的治療效果。
- 組合療法：IL-2 + Interferon- α 的反應率優於單一 IL-2 或 IFN- α ，但無延長存活或延後惡化時間。曾有報導若第一線使用 IL-2 或 IFN- α ，失敗後使用另一種 cross-over 效果差。目前仍缺乏有力的研究證明組合療法可以改善存活率。

(F) 放射線治療

- RCC 為比較屬於放射線抗性 (Relative radioresistant) 的腫瘤
- 的主要於止痛，出血(雖然也有人採用 TAE 來止血)，骨骼及腦轉移。

(G) 化學治療

- 腎臟惡性腫瘤的特性就是對化療沒有什麼反應，只有約 6%。
- Vinblastine, 5FU, Thalidomide 皆有人嘗試用過，當中以 Vinblastine 曾經認為最有效，在廣泛運用免疫治療法之前，它是常用的姑息性藥物。
- 複方化療並不會優於單一化療。

(H) 前導性免疫療法

在免疫療法前是否要先做腎切除(Debulking) 仍有爭議。反過來也有人先進行免疫療法 (IL-2 + IFN- α)，若有些許反應或穩住病情，再進行手術切除腎臟和殘餘腫瘤。約 50% 病人可在手術後維持無病存活，表微量轉移已先被免疫療法所清除，而手術則將殘餘腫瘤去除。然而此觀念未有正式的前瞻性研究。

(I) 併用化學和免疫治療

- a) IFN α - 2a + VBL
- b) IL-2 + IFN α - 2a + 5FU，反應不一，20%-40% 都有

未來治療方針

- 仍以免疫療法為主。目前有人研究 lymphokine-activated killer cell, LAK 細胞 (淋巴激素激活之殺手細胞) 或 tumor-infiltrating lymphocytes, TIL (腫瘤浸潤淋巴球) 於病人體內做被動式免疫療法。
- 利用 GVT (移植體對抗腫瘤) 的效果進行異體骨髓移植，通常用 Nonmyeloablative Transplantation (非骨髓去除法) + DLI (捐贈者淋巴球輸注)

References :

1. Haskell Cancer Treatment (Fifth Edition)
2. 行政院衛生署國民健康局
3. Clinical Oncology (臨床腫瘤學)，2003
4. The Washington Manual Of Oncology ，2002