

文章编号 1006-8147(2014)01-0039-03

论著

pT1 期肾透明细胞癌术后远期转移的影响因素分析

程 尚, 徐 勇, 张志宏, 姜行康, 齐士勇

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

摘要 目的:探讨影响 pT1 期肾透明细胞癌患者术后远期转移的危险因素。方法:回顾性分析 192 例 pT1 期肾透明细胞癌术后 5 年未出现复发及远处转移患者临床资料。应用 Kaplan-Meier 单因素分析和 COX 多因素分析分别讨论性别、年龄、肿瘤部位、临床症状、手术方式、病理学分期、核分级、生物治疗等因素对 pT1 期肾细胞癌术后远期转移的影响。结果:病理确诊为 pT1 期肾透明细胞癌的 192 例患者中,有 15 例发生了远期转移(7.8%),其中肺转移最常见(6 例),中位随访期为 8 年(5~12 年)。经 Kaplan-Meier 单因素分析及 COX 多因素分析结果显示:年龄 ≥ 50 岁,伴有临床症状,病理学分期为 pT1b 期的患者较年龄 < 50 岁($P=0.015$),无临床症状($P=0.018$)以及 pT1a 期($P=0.008$)更易发生远期转移。结论:远期转移为肾细胞癌的特殊生物学行为之一,特别是对于老龄、诊断时有临床症状和 pT1b 期肿瘤的患者,即使术后 5 年未出现转移证据,长期密切的随访仍非常必要。

关键词 早期肾细胞癌;远期转移;多因素分析

中图分类号 R737.11

文献标志码 A

Independent factors for late recurrence of pT1 clear cell in patients with renal carcinoma after surgery

CHENG Shang, XU Yong, ZHANG Zhi-hong, JIANG Xing-kang, QI Shi-yong

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To explore the independent prognosis factors in patients who had late recurrence of pT1 clear cell from renal cell carcinoma (RCC) after surgery. **Methods:** The study retrospectively reviewed 192 RCC patients after surgery and those who had not developed recurrence within 5 years of follow-up period from January 2001 to January 2008 in the institution. Clinical pathological factors such as sex, age, tumor side, presentation, surgery, pathological stage, nuclear grade, treatment, were analyzed by the Kaplan-Meier univariate method and Cox multivariate analysis to find out their effects on the prognosis in PT1 RCC patients. **Results:** During a median follow-up period of 8 years (range 5~12 years), late recurrence was observed in 15 of the 192 (7.8%) patients, and pulmonary metastasis was the most common (6 patients). Univariate and multivariate analyses revealed that with clinical symptoms, patients whose age were more than 50 at pathologic T1b stage were more likely to suffer late recurrence. **Conclusion:** Late recurrence is one of the specific biologic behaviors of RCC. Careful long-term follow-up is necessary, especially in aged patients with clinical symptoms or pT1b tumors even if they have lived without disease for more than 5 years.

Key words pT1 renal cell carcinoma; late recurrence; multivariate analysis

肾透明细胞癌为肾癌中最常见的类型,占肾脏恶性肿瘤的 90%^[1]。近年来,随着影像诊断技术的提高和社会健康普查的广泛开展,早期肾癌(pT1 期)的确诊率呈现逐渐增长的趋势^[2]。对于 pT1 期肾癌,外科手术为主要治疗手段,但由于肾癌细胞本身存在异质性,其中 10%~28%患者在经过手术切除后又出现了复发和转移^[3]。远期转移属于肾透明细胞癌一个特殊的生物学行为^[4],然而目前国内对其相关影响因素的研究相对较少。本文目的是探讨影响早期肾透明细胞癌患者术后远期转移的危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

经 2 位经验丰富的病理学医生根
作者简介 程尚(1986-),男,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤;通信作者:徐勇, E-mail: xuyong8816@sina.com。

据 2002 年 AJCC 的 TNM 分期标准,重新对患者进行病理学评估,将病理学分期为 pT1 期的肾透明细胞癌且经过外科有效治疗后 5 年未出现复发和转移的患者纳入到研究组中。排除病理学诊断为非透明细胞癌、最初治疗时即存在转移、术后 5 年随访期内复发和转移以及因其他原因死亡的患者。依照上述标准,回顾性分析本院 2001 年 1 月-2008 年 1 月收治的 192 例符合标准的患者。其中男 124 例,女 68 例;年龄 24~78 岁,平均年龄 54.3 岁;根治性肾癌切除术 178 例,保留肾单位肾癌切除术 14 例。
1.2 复发的随访与诊断 对符合标准的患者术后进行长期随访,前 3 年每 3~6 月随访 1 次,随访内容包括病史采集、体格检查,血生化指标和影像学检查,其后每年随访 1 次。其肿瘤转移的诊断应具

有 CT、B 超、磁共振成像或者骨扫描的证据。

1.3 统计学分析 单因素分析采用 Kaplan-Meier 方法,差异显著性 Log-rank 法检验,多因素分析采用 Cox Regression 方法。全部资料经 SPSS18.0 统计软件处理,当 $P < 0.05$ 时具有统计学意义。

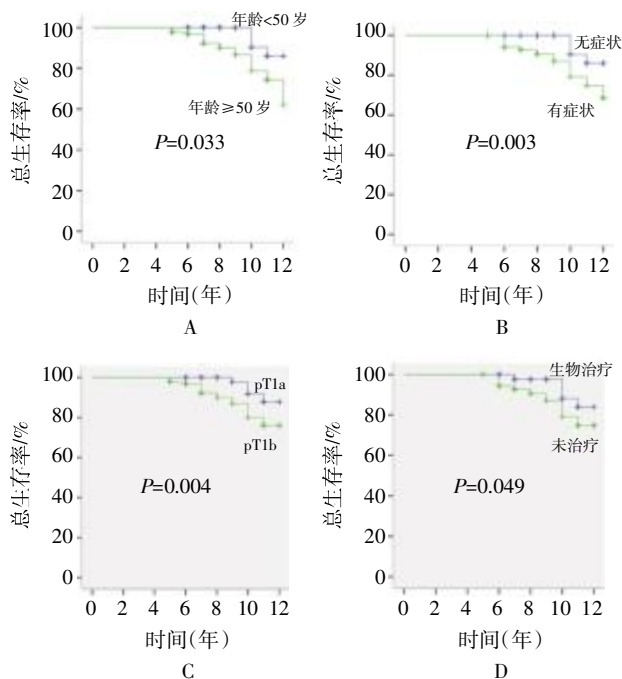
2 结果

2.1 单因素分析 该研究共纳入 192 例患者,中位随访期为 8 年,其中有 15 例(7.8%)患者出现远期转移,包括首诊时无临床表现的患者 5 例,有临床症状的患者 10 例;远期转移灶以肺转移最常见(6 例),其次为骨转移(5 例),有 2 例患者术后出现多器官转移。应用单因素分析,在 $\alpha = 0.05$ 水平上初步筛选出对肾细胞癌远期转移有影响的 4 个因素:年龄、临床症状、病理学分期以及术后是否行生物治疗,而与性别、肿瘤部位、手术方式和核分级无关(表 1)。进一步用 Log-rank 检验差异有统计学意义指标,运用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线(图 1)。

表 1 影响肾细胞癌患者远期转移相关临床病理资料单因素分析

Tab 1 The univariate analysis of the clinicopathologic characteristics about the patients with renal cell carcinoma who had late recurrence

因素	总例数	转移数/ n(%)	未转移数/ n(%)	Log-rank	P
性别				3.590	0.883
男	124	10(8.1)	114(91.9)		
女	68	5(7.4)	63(92.6)		
年龄				6.470	0.033
<50 岁	99	4(4.0)	95(96.0)		
≥50 岁	93	11(11.8)	82(88.2)		
肿瘤部位				13.270	0.980
右侧	101	8(7.9)	93(92.1)		
左侧	91	7(7.7)	84(92.3)		
临床症状				0.390	0.003
无症状	83	5(6.0)	78(94.0)		
有症状	109	10(9.2)	99(90.8)		
手术方式				13.650	0.596
保留肾单位切除	14	1(7.1)	13(92.9)		
根治性肾切除	178	14(7.9)	164(92.1)		
病理分期				2.470	0.004
pT1a	133	6(4.5)	127(95.5)		
pT1b	59	9(15.3)	50(84.7)		
核分级				0.770	0.722
低(1 或 2)	143	11(7.7)	132(92.3)		
高(1 或 2)	49	4(8.2)	45(91.8)		
生物治疗				9.650	0.049
否	124	9(7.3)	115(92.7)		
是	68	6(8.8)	62(91.2)		



A: 年龄; B: 临床症状; C: 病理学分期; D: 术后是否行生物治疗

图 1 不同相关因素对肾细胞癌患者的生存影响

Fig 1 The effect of different factors on survival rates in patients with renal cell carcinoma

2.2 多因素分析结果 将单因素分析有显著差异的上述 4 个因素进行 COX 比例回归风险模型多因素分析,结果显示,年龄($P = 0.015$)、诊断时临床症状($P = 0.018$)和肿瘤病理学分期($P = 0.008$)为影响肾癌远期转移的危险因素(表 2)。

表 2 Cox 回归模型多因素分析

Tab 2 Multivariate analysis of Cox regression model

项目	回归系数	标准误	P	相对危险度	95%CI
年龄	0.364	0.150	0.015	1.439	1.073~1.929
临床症状	0.357	0.151	0.018	1.430	1.063~1.924
病理学分期	0.440	0.166	0.008	1.553	1.121~2.152

3 讨论

早期肾癌在经历有效治疗后,其临床预后往往较好。但是,远期转移为肾癌特殊的生物学行为之一,术后出现转移的时间长短不一,从术后数月 to 20 年不等,最长可达 30 年以上^[5]。因此,泌尿外科医师必须清楚,即使肾癌患者经过手术治疗后多年未出现疾病的进展,仍然有复发转移的风险。

本研究中,我们将肾癌远期转移定义为:肾癌患者术后 ≥5 年出现淋巴结转移和远处转移。通过收集 192 例患者临床病理资料数据,结合 Kaplan-Meier 单因素分析和 Cox 回归多因素分析法,进而确定影响肾透明细胞癌远期转移的危险因素。国内外学者公认病理学分期是肾细胞癌预后的最重要的危险

因素^[6]。在本研究中,从Cox模型分析结果来看,病理分期是影响肾癌术后远期转移及生存的主要因素($P=0.008$)。pT1a期患者生存率明显高于pT1b期患者,这也体现了临床分期在诊治过程中的意义。Ricardo等^[7]研究了青年人肾癌(<40岁)106例和老年人肾癌(58~61岁)145例,结果发现,青年人肾癌有相对不好的病理学特征和高的淋巴结转移率,但是疾病特异生存率明显高于年老组,本研究也支持这一观点,年龄是影响肾癌预后的独立因素。许多研究表明,肾癌的症状是肾癌预后的独立预测因素。我们的研究结果表明,出现远期转移的肾细胞癌患者中,首诊时有伴随症状的患者(66.7%)明显多于无症状的患者(33.3%)($P<0.05$)。根治性肾切除术是目前肾癌最重要的治疗手段。肾癌患者一旦确诊,只要无手术禁忌证,均应行根治性肾切除术。Leibovich等^[8]分析了早期局限性肾癌患者的手术方式及预后,发现行保留肾单位手术和根治性肾切除术的5年生存率和远处转移发生率并无明显差异,所以可以适当选择病例行保留肾单位手术。本研究结果显示,根治性手术及保留肾单位手术均对肾癌预后没有影响。虽然手术治疗是早期肾癌唯一能治愈的手段,但术后仍有一部分患者会发生局部复发或有远处转移,术后应用免疫治疗的患者,其预后优于未行免疫治疗的患者。

肾癌术后可经血行、淋巴转移,以肺转移最为常见,肝、骨转移占30%~40%。我们研究中显示15例出现远期转移患者有18个转移部位。肺脏是肾癌术后远期转移最常见的器官,骨骼为其次。泌尿科医师应该在早期肾癌患者术后>5年后随访时注意这些器官的转移。虽然目前世界上对肾癌患者术后的监测方案已经多次修订,但是,大部分方案都不适用于肾癌的远期转移^[9-11]。有研究显示局限性或者局部进展性肾癌患者经过首次手术切除后5年复发转移率为8.8%,10年为11%^[12]。一个先前的针对于10年随访期未出现转移的患者研究证实:肾癌术后15年、20年的复发转移率分别为10.5%,21.6%^[13]。因此,对于肾癌术后患者,应该每年进行详细的病史采集和影像学检查。而对于症状表现基础上的随访同样非常重要,特别是脑和骨转移,因为>90%该部位的转移都是有症状表现的^[11]。

治疗远期转移最有效的方式可能是外科手术治疗。Fourauier等^[14]对肾癌术后肺转移的病人实施病灶切除术,5年生存率达44%,再次肺转移手术切除的5年生存率达42%。本院患者组中8例远期复

发者经过手术完整切除转移灶后,有6名至今预后良好。尽管分子靶向治疗可以应用,而且对转移性肾癌有良好的治疗效果,但是如果可能完整的切除转移灶,手术仍是保持长期的无疾病状态的最佳治疗手段。

我们的研究尚存在一些不足。症状分组有主观性,另一个局限是本次研究是回顾性的研究,局限于pT1期肿瘤,病理类型均为透明细胞癌,且样本量较小。这些偏差可能会影响到我们的结果。但我们认为该研究对于评估那些接受外科手术的早期肾癌患者的预后还是很有帮助的。对于早期肾细胞癌患者来说,终身随访是必须的,即使是在5年无转移的状态下。对于肾癌术后的患者进行正确合理的随访和复查同样有助于监测早期肿瘤的复发和转移。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10
- [2] Chow W H, Devesa S S, Warren J L, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1628
- [3] Kenny P A, Wood C G. Integration of surgery and asystemic therapy for renal cell carcinoma[J]. Urol Clin North Am, 2012, 39(2): 211
- [4] Uchida K, Miyao N, Masumori N, et al. Recurrence of renal cell carcinoma more than 5 years after nephrectomy[J]. Int J Urol, 2002, 9(1):19
- [5] 吴阶平. 泌尿外科[M]. 济南:山东科学技术出版社,1993:490-490
- [6] Frank I, Blute M L, Leibovich B C, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort[J]. J Urol, 2005, 173(6): 1889
- [7] Sanchez-ortiz R F, Rosser C J, Madsen L T, et al. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2004, 171(6pt1): 2160
- [8] Leibovich B C, Blute M L, Cheville J C, et al. Nephron sparing-surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy [J]. J Urol, 2004, 171(3): 1066
- [9] Ljungberg B, Alamdari F I, Rasmuson T, et al. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy[J]. BJU Int, 1999, 84(4): 405
- [10] Stephenson A J, Chetner M P, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy[J]. J Urol, 2004, 172(1): 58
- [11] Frank I, Blute M L, Cheville J C, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2003, 170(6pt1): 2225
- [12] Park Y H, Baik K D, Lee Y J, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma > 5 years after surgery: clinicopathological characteristics and prognosis[J]. BJU Int, 2012, 110(11ptB): E553
- [13] Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer[J]. Urology, 2011, 77(2): 379
- [14] Fourauier P, Regnard J F, Rea S, et al. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1997, 11(1): 17