

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.036

T1a 期肾细胞癌预后判断指标研究

林 浩

(福建卫生职业技术学院临床医学系,福州 350101)

摘 要:**目的** 从病理因素出发研究 T1a 期肾细胞癌(RCC)预后。**方法** 收集 1996 年 1 月至 2013 年 1 月于该院确诊的 338 例单发性肾细胞癌患者资料并回顾性分析其临床病理特点与疾病进展之间的关系,进而发掘对复发和远处转移产生影响的因素。**结果** 338 例患者中共有 11 例患者被认定为有肿瘤复发(3.3%),其中 9 例有明确转移病灶。多因素分析结果表明,较高的肿瘤分级(3 级和 4 级)是肿瘤复发的独立危险因子(危险比:13.0,95%CI:3.90~43.00, $P<0.01$),而肿瘤的复发和年龄、性别、肿瘤大小、组织学表现、侵犯微循环情况及手术边界状态等因素无明显相关性。5 年无复发存活率在肿瘤分级较高患者为 67.8%,而在分级较低患者为 96.8%。**结论** Fuhrman 核分级情况是判断 T1a 期 RCC 术后复发和转移最重要的指标之一,对于核分级较高的 T1a 期 RCC 患者需要加强术后随访和监测。

关键词:T1a 期肾细胞癌;Fuhrman 核分级;预后;复发
中图分类号:R692.9 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)31-4227-03

Research of prognostic indicators in T1a renal cell carcinoma

Lin Hao

(Clinical Medicine, Fujian Health College, Fuzhou, Fujian 350101, China)

Abstract:**Objective** To study prognostic indicators in T1a renal cell carcinoma(RCC) from perspective of pathology. **Methods** Three hundred and thirty-eight patients with single sex renal cell carcinoma were collected from January 1996 to January 2013 in our hospital,we retrospectively analyzed their clinical pathological features and the relationship between the disease progression, and explored the factors that affect the recurrence and distant metastasis. **Results** 11 cases(3.3%) patients were identified as a tumor recurrence,9 of them had a clear metastatic lesions. Multi factor analysis results showed that the high tumor grade (level 3 and level 4) was an independent risk factor for tumor recurrence (hazard the wire:13.0,95%CI:3.90~43.00, $P<0.01$); while age,sex,tumor size,histological manifestations,infringement of microcirculation and the operation factors such as boundary condition had no obvious correlation with tumor recurrence. Five years relapse free survival in patients with tumor grade high was 67.8%,compared with 96.8% in the lower graded. **Conclusion** Fuhrman nuclear grading is a reliability index to judge the prognosis of T1a renal cell carcinoma postoperative recurrence and metastasis,and higher class T1a phase need strengthening postoperative follow up and monitoring.

Key words:T1a renal cell carcinoma;Fuhrman nuclear grading;prognosis;recurrence

随着检测手段的进步,肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)早期患者特别是 T1a 期发现率不断提高,但 RCC 患者病死率并未因早期发现率的提高而出现明显减少,严重威胁人们身心健康^[1-2]。T1a 期 RCC 患者预后相对较好,但同样存在患者接受保留肾单位手术(nephron sparing surgery, NSS)或者根治性肾切除术(radical nephrectomy, RN)术后出现局部复发或远行转移^[3-4]。因此需要可靠指标判断 T1a 期 RCC 术后预后,进而指导临床治疗方案的制订,本研究从病理因素出发探讨对 T1a 期 RCC 预后产生明显影响的因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 1996 年 1 月至 2013 年 1 月于本院就诊的 RCC 患者资料并进行回顾性分析。共 600 余例 RCC 患者接受治疗 NSS 或 RN 手术,其中 356 例患者病理诊断为 T1a 期。T1a 患者中 18 例因无法明确是否复发或转移而排除。本研究共确定 338 个独立样本进行研究,男 263 例,女 75 例。年龄 30~87 岁,平均 62 岁。179 例为右肾肿瘤,159 例左肾肿瘤,肿瘤平均直径为 2.5 cm。286 例患者组织学分类为透明细

胞癌,30 例乳头状癌,14 例嫌色细胞癌,3 例黏液性管状及梭形细胞癌,2 例多房囊性肾细胞癌,1 例 Xp11.2 基因易位型肾细胞癌,2 例未分类肾细胞癌。Fuhrman 核分级为 1 的共 68 例,核分级为 2 的共 242 例,核分级为 3 的共 21 例,核分级为 4 的共 7 例;26 例患者发现肿瘤细胞侵袭微血管。平均随访持续时间为 43.1 个月(随访时间范围 3~114 个月)。接受 RN 治疗的患者为 151 例,接受 NSS 治疗为 187 例。对于术前检查发现明确淋巴结肿大患者及术中怀疑存在淋巴结转移患者接受淋巴清扫术,但不常规采取淋巴扩大清扫术,术后不常规辅助免疫治疗。

1.2 方法

1.2.1 术后检查及肿瘤复发评估 患者术后前 5 年每 6 个月 CT 或超声检查和(或)胸部 X 线片检查评估肿瘤复发,再之后每 6~12 个月检查评估是否复发或转移。当通过影像学检查或内镜明确肿瘤原发部位复发或局部淋巴结转移或远行转移即可认为肿瘤术后复发。依据 WHO 2004 年分类标准进行肿瘤组织学分类,根据 2002 年美国癌症联合会肿瘤 TNM 分期

表 1 复发病例资料

患者 编号	年龄	部位	大小 (mm)	术式	Fuhrman 分级	微血 管侵袭	边界	组织学 分类	复发 时间(月)	转移 部位
1	63	左	35	RN	1	—	—	C	0.0	LN
2	64	左	28	NSS	1	—	—	C	47.5	LR
3	39	右	40	RN	3	—	—	C	43.5	B&B
4	55	右	30	RN	2	—	—	C	59.7	LUNG
5	78	左	39	RN	4	+	—	C	9.8	B&S
6	45	右	25	RN	2	—	—	C	34.1	LUNG
7	73	左	22	NSS	4	—	—	C	41.1	LUNG
8	39	右	19	RN	3	—	—	Xp11.2	0.0	LN
9	79	右	30	NSS	2	—	—	C	39.4	LR
10	57	右	30	NSS	2	—	—	C	12.1	LUNG
11	75	左	35	RN	3	+	—	C	6.8	LUNG

C:透明细胞癌;Xp11.2:Xp11.2 基因易位型肾细胞癌;LN:淋巴结;LR:原位复发;B&B:脑和骨;B&S:膀胱和胃;LUNG:肺。

标准对肿瘤进行分期,并依照 Fuhrman 分级体系评估肿瘤分级^[5]。所有病理样本均由一经验丰富的泌尿生殖病理医师进行重新评估。

1.2.2 预后可能影响因素 结合临床经验并参考过往文献,确定本研究的独立变量包括年龄、性别、肿瘤部位(左/右)、肿瘤大小、组织学分类,肿瘤核分级,微血管侵犯状况和手术边界情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,用 Kaplan-Meier 法构建无复发生存曲线并通过 Log-rank 检验比较不同核分级组之间的无复发生存曲线差异;选用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,筛选对预后产生影响的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后肿瘤复发情况 共 11 例患者确定为肿瘤复发(3.3%),其中 9 例有转移病灶。发生转移病例中,肺转移 5 例,淋巴转移 2 例,膀胱及胃转移 1 例,脑及骨转移 1 例,见表 1。

2.2 T1a 期 RCC 术后复发危险因素分析 单因素分析继而进行多因素分析结果提示 Fuhrman 核分级为 3 和 4 级为 T1a 期 RCC 复发的独立危险因素(危险比:13.0,95%CI:3.90~43.00, $P<0.05$),而年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学分类,微血管侵犯情况或手术切缘状态对术后复发无明显影响。

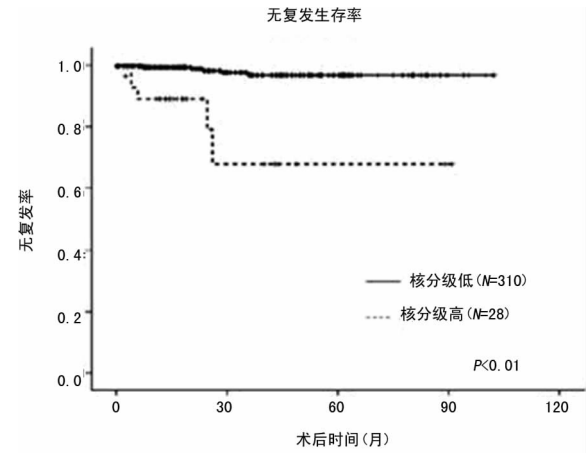


图 1 核分级与无复发生存率

2.3 Fuhrman 核分级与无复发生存率关系 Fuhrman 核分级高患者(G3、G4)5 年无复发生存率为 67.8%,而核分级低的患者(G1、G2)5 年无复发生存率为 96.8%($P<0.05$),见图 1。

3 讨 论

本研究结果表明,Fuhrman 核分级高(G3、G4)是 T1a 期 RCC 术后复发的一个独立危险因子,而其他临床组织学因素对 T1a 期 RCC 术后复发无明显影响。即使原发肿瘤的直径小于 4 cm,Fuhrman 分级较高的患者术后依然易出现复发。

目前,对于 T1a 期 RCC 预后判断方法主要依照美国泌尿协会(AUA)和欧洲泌尿协会(EAU)所发布指南,AUA 的指南提出 Fuhrman 分级是判断肾透明细胞癌预后的独立指标,而 EAU 发布指南主要根据肿瘤的 TNM 分期进行预后的判断,但上述标准并没有制定专门针对 T1a 期 RCC 的具体预后判断指标,随着诊断技术进步,早期 RCC 发现率明显提高,因此需要一个针对 T1a 期等早期 RCC 的判断预后指标^[6-7]。

Kume 等^[8]研究表明,微血管侵袭情况是判断肾细胞癌预后的重要指标。Jeong 等^[9]发现,患者年龄是判断术后无瘤生存的独立危险因子,但上述研究主要针对 T3a 期 RCC,而忽视了 T1a 期早期肿瘤。Kitagawa 等^[10]的研究发现,肿瘤原发灶直径(>30 mm)和微血管浸润是判断 T1a 期 RCC 术后复发的重要指标,Kim^[11]的研究指出,微血管浸润及肿瘤内坏死灶是 T1a 期 RCC 术后复发的危险因素,但上述两项针对 T1a 期 RCC 的研究样本量分别是 140 例和 90 例,远不及本研究所包括的样本量,因此本研究的结果能更加准确的反映核分级对 T1a 期 RCC 预后的影响。

本研究表明,核分级较高是判断 T1a 期 RCC 术后复发的独立危险因子,对于 Fuhrman 核分级较高的 T1a 期 RCC 患者术后应当进行密切随访,定期进行 CT/MRI 检查,排除复发^[12-13]。而目前针对核分级较高的 T1a 期 RCC 术后的后继治疗还没有明确的结论^[14-15],本研究结果为针对该型 T1a 期 RCC 术后辅助治疗方案的研究打下了基础。

参考文献:

[1] Fujita T,Iwamura M,Wakatabe Y,et al. Predictors of be-

- nign histology in clinical T1a renal cell carcinoma tumors undergoing partial nephrectomy[J]. *Int J Urol*, 2014, 21 (1):100-102.
- [2] Kim SH, Lee SE, Hong SK, et al. Incidence and risk factors of chronic kidney disease in korean patients with t1a renal cell carcinoma before and after radical or partial nephrectomy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43 (12): 1243-1248.
 - [3] Bianchi M, Becker A, Abdollah F, et al. Rates of open versus laparoscopic and partial versus radical nephrectomy for T1a renal cell carcinoma: A population-based evaluation[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(11):1064-1071.
 - [4] Ha YS, Park YH, Kang SH, et al. Predictive factors for late recurrence in patients with stage T1 clear cell renal cell carcinoma; a multiinstitutional study[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(1): 51-55.
 - [5] Takayama T, Sugiyama T, Kai F, et al. Characteristics of aggressive variants in T1a renal cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11):1653-1659.
 - [6] Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass[J]. *J Urol*, 2009, 182(4):1271-1279.
 - [7] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(3): 398-406.
 - [8] Kume H, Suzuki M, Fujimura T, et al. Distant metastasis of renal cell carcinoma with a diameter of 3 cm or less-which is aggressive cancer[J]. *J Urol*, 2010, 184 (1): 64-68.
 - [9] Jeong IG, Yoo CH, Song K, et al. Age at diagnosis is an independent predictor of small renal cell carcinoma recurrence-free survival[J]. *J Urol*, 2009, 182(2):445-450.
 - [10] Kitagawa Y, Nakashima K, Shima T, et al. Clinicopathological outcomes of clinical T1a renal cell carcinoma by tumor size[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(5):637-641.
 - [11] Kim JM, Song PH, Kim HT, et al. The Prognostic Factors for Patients with pT1a Renal Cell Carcinoma[J]. *Korean J Urol*, 2010, 51(4):233-238.
 - [12] Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, et al. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (9):831-835.
 - [13] Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma; comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6):1156-1161.
 - [14] Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2009, 56 (5):775-781.
 - [15] Fujimoto K, Tanaka N, Hirao Y. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator--postoperativerecurrence and renal function[J]. *Hinyokika Kiyo*, 2005, 51(8):511-515.

(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-09-22)

(上接第 4226 页)

综上所述,寻常型白癜风患者外周血 CXCL9、IL-22 的表达水平显著升高,且与疾病分期存在关联,提示 CXCL9 及 IL-22 可作为寻常型白癜风治疗的靶目标。

参考文献:

- [1] 夏羽佳,田德安,曾丹,等. CXCL9 对单个核细胞的趋化作用及其机制探讨[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(4):321-324.
- [2] 林岷格,戴永江,邓斌,等. 寻常型白癜风患者皮肤及 PB-MC 中 CXCR3 的表达及 NB-UVB 对其影响[J]. *山东医药*, 2009, 49(40):90-91.
- [3] Kim S, Faris L, Cox CM, et al. Molecular characterization and immunological roles of avian IL-22 and its soluble receptor IL-22 binding protein[J]. *Cytokine*, 2012, 60 (3): 815-827.
- [4] 姚蕾,钟淑霞,李珊山,等. 自体黑素细胞移植治疗不同临床类型白癜风患者的疗效评价[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2012, (6):1187-1190,1254.
- [5] 于东宁,李健宁,张国安,等. 湿布取样法测量组织扩张后皮肤表面积[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(33):95-96.
- [6] Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR, et al. Expression of CXCR3 and its ligands CXCL9, -10 and -11 in paediatric opsoclonus-mycoclonus syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(3):427-436.
- [7] Zainodini N, Hassanshahi G, Arababadi MK. Differential expression of CXCL1, CXCL9, CXCL10 and CXCL12 chemokines in alopecia areata[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10 (1):40-46.
- [8] 刘海莉,张野,于海涛,等. 慢性丙型肝炎患者血清趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 的检测及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(12):1134-1136.
- [9] 朱庆超,韩晓东,金志明,等. 趋化因子 CXCL9 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(5):350-354.
- [10] 臧运书,李洋,纪晓丽. 白癜风患者血清及皮损疱液中白介素 22 水平测定[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2011, 22(6):365-369.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-06-10)