

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.1049

• 研究简报 •

乳头状肾细胞癌临床特征及预后相关因素分析(附113例报告)

刘佳毅¹, 王志向^{1,2}, 刘冰¹, 汪洋³, 杨庆³, 陈星晔⁴, 叶华茂³, 王林辉^{1*}

1. 第二军医大学长征医院泌尿外科, 上海 200003

2. 解放军458医院泌尿外科, 广州 510602

3. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

4. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

[关键词] 肾肿瘤; 乳头状肾细胞癌; 临床特征; 预后

[中图分类号] R 737.11

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2016)08-1049-04

Characteristics and prognosis factors of papillary renal cell carcinoma: an analysis of 113 cases

LIU Jia-yi¹, WANG Zhi-xiang^{1,2}, LIU Bing¹, WANG Yang³, YANG Qing³, CHEN Xing-ye⁴, YE Hua-mao³, WANG Lin-hui^{1*}

1. Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Urology, No. 458 Hospital of PLA, Guangzhou 510602, Guangdong, China

3. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

4. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Key words] kidney neoplasms; papillary renal cell carcinoma; clinical characteristics; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 1049-1052]

乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)是一种原发于肾小管上皮的恶性肿瘤,由Mancilla-Jimenez等^[1]于1976年首次报道。PRCC占恶性肾上皮肿瘤的10%~20%^[2],是目前临床上第二常见的肾恶性肿瘤。随着病理技术及精确医学的发展,PRCC作为肾癌分型的一种逐渐得到越来越多的关注。2005年1月至2015年5月,第二军医大学长海医院泌尿外科共收治PRCC患者113例,占同期收治恶性肾上皮肿瘤的4.8%(113/2355)。现总结长海医院泌尿外科近10余年的PRCC病例资料,对PRCC的临床特征、病理特点及诊断、治疗情况和预后相关因素进行分析。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集2005年1月至2015年5月第二军医大学长海医院泌尿外科收治的PRCC患者的临床

和预后资料。共113例患者,男92例、女21例;年龄17~80岁,平均(54.5±15.3)岁,男女发病比例为4.4:1.0。临床症状表现为腰酸、腰痛23例(20.4%),血尿28例(24.8%),其中合并腰痛和血尿4例;腹胀、腹痛3例(2.7%);乏力消瘦5例(4.4%)。对本组113例进行组织学特点分型,并分析其年龄、性别、症状、肿瘤大小、美国癌症联合委员会(AJCC)分期、是否出现静脉癌栓等临床特征。

1.2 病理结果 手术标本取下后均用4%甲醛溶液固定,由病理科专门负责泌尿系肿瘤的医师进行检测、读片和诊断。根据形态学特征,将PRCC分成两个亚型。I型:乳头表面被覆小细胞,单层排列,细胞质稀少,一般为嗜碱性;II型:肿瘤细胞核分级高,细胞核呈假复层排列,细胞质嗜酸性。TNM分期采用2010年AJCC分期。

[收稿日期] 2015-08-18 [接受日期] 2015-12-10

[基金项目] 上海市“领军人才”计划项目(2013046),第二军医大学长海医院“1255”学科建设计划项目(CH125520300),国家科技重大专项课题(2012ZX09303011-002)。Supported by Shanghai Leading Talents Program (2013046), “1255” Discipline Construction Project of Changhai Hospital of Second Military Medical University (CH125520300), and Major Program of National Science and Technology (2012ZX09303011-002)。

[作者简介] 刘佳毅,硕士生。E-mail: ljyseven@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885730, E-mail: wanglinhuicz@163.com

1.3 治疗方法及随访 所有患者术前均行常规腹部增强CT检查,结合患者意愿,局限期患者选择根治性肾切除或保留肾单位手术。手术方式包括:开放、腹腔镜、智能臂辅助腹腔镜手术。根据术前影像学检查及术中情况决定是否进行淋巴结清扫。随访截止至2015年7月10日,其中26例失访,在生存分析中作为删失处理。分析各临床指标与PRCC预后的相关性,研究终点为总生存期。

1.4 统计学处理 所有数据均采用SPSS 19.0软件进行统计分析。根据数据的性质分别采用Pearson χ^2 检验、Fisher 精确检验、两样本均数比较的 t 检验或Mann-Whitney U 检验进行组间差异的比较;生存分析数据采用Kaplan-Meier法进行计算,并用Log-rank法对生存率进行比较;预后的影响因素采用Cox回归模型进行多因素分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 病理学特征 共纳入PRCC患者113例,占同期所有肾癌患者的4.8%(113/2 355)。患者平均年龄(54.5±15.3)岁(17~80岁),其中男性92例、女性21例,肿瘤平均直径为(5.26±3.8)cm。根据组织学亚型分类,I型39例,II型55例,未知分型19例。如表1所示,不同分型的PRCC患者在性别($P=0.435$)、年龄($P=0.496$)、肿瘤大小($P=0.192$)、伴发癌栓($P=0.072$)等方面差异无统计学意义;II型与I型相比,T分期和AJCC分期更高($P=0.039, P<0.001$),更倾向于发生区域淋巴结转移和远处转移($P=0.019, P=0.019$);51.3%(20/39)的I型患者接受保留肾单位手术,18.2%(10/55)的II型患者选择保留肾单位手术,两者差异有统计学意义($P=0.001$)。

2.2 临床特征 本组无症状性PRCC患者58例(51.3%),局部症状PRCC患者50例(44.2%),全身症状的PRCC患者5例(4.4%)。其中,I型患者无初始症状者25例,有症状者14例;II型患者无初始症状者19例,有症状者36例($P=0.006$,表1)。无症状性PRCC主要于体检时发现,也有部分患者是因为其他疾病检查时偶然发现。局部症状主要包括:腰酸、腰痛(23例),血尿(28例),其中合并腰痛和血尿4例,腹胀、腹痛3例。全身症状主要表现为乏力消瘦。本组患者中无原发远处转移患者。

表1 94例分型明确的PRCC患者临床资料

项目	I型 N=39	II型 N=55	P
性别 n			0.435 ^a
男	33	43	
女	6	12	
年龄(岁), $\bar{x}\pm s$	54.2±14.8	54.2±15.2	0.496 ^b
初始症状 n			0.006 ^a
无	25	19	
有	14	36	
肿瘤大小 $d/cm, \bar{x}\pm s$	5.4±3.9	5.3±3.8	0.192 ^c
癌栓 n			0.072 ^a
无	38	46	
有	1	9	
T分期 n			0.039 ^d
T1~T2	39	48	
T3~T4	0	7	
N分期 n			0.019 ^d
0	39	47	
1	0	8	
M分期 n			0.019 ^d
0	39	47	
1	0	8	
AJCC分期 n			0.000 ^a
I~II	38	35	
III~IV	1	20	
手术方式 n			0.001 ^a
根治性肾切除术	19	45	
保留肾单位手术	20	10	

^a: Pearson χ^2 检验; ^b: 两样本均数比较的 t 检验; ^c: Mann-Whitney U 检验; ^d: Fisher 精确检验. PRCC: 乳头状肾细胞癌; AJCC: 美国癌症联合委员会

2.3 预后分析 本组患者平均随访时间为(43.6±32.6)个月,共11例患者死亡,其中I型2例,II型8例,未知分型1例。如图1A所示,PRCC的1、3、5年生存率分别为100%、98.5%、81.3%。Log-rank分析显示,I型患者生存率高于II型患者($P=0.035$,图1B),而两组不良生存事件(复发、转移、死亡)生存率无统计学意义($P=0.136$,图1C);无初始症状的患者生存率高于有初始症状的患者($P=0.008$,图1D);T分期低分期组(T1、T2)和高分期组(T3、T4)的生存曲线对比差异无统计学意义($P=0.908$,图1E);AJCC分期低分期组(I、II)和高分期组(III、IV)的生存曲线对比差异无统计学意义($P=0.222$,图1F)。Cox多因素回归分析结果显示,是否有区域淋巴结转移($P=0.035$)、是否有癌栓($P=0.035$)是PRCC患者生存时间的独立影响因素。

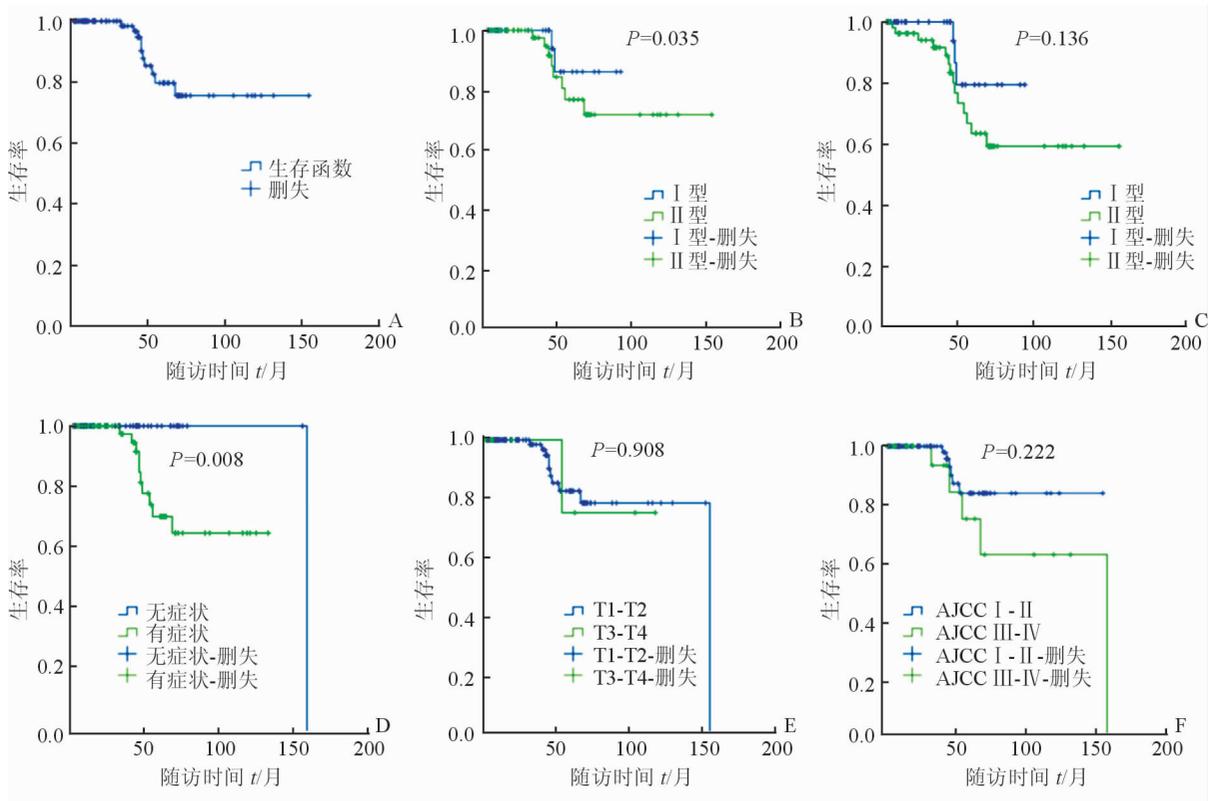


图1 PRCC患者Kaplan-Meier预后分析

A: 113例PRCC患者生存曲线; B: I型、II型PRCC患者生存曲线对比; C: I型、II型PRCC患者不良生存事件(复发、转移、死亡)的生存曲线对比; D: 是否有初始症状的PRCC患者生存曲线对比; E: 不同T分期PRCC患者的生存曲线对比; F: 不同AJCC分期PRCC患者的生存曲线对比。PRCC: 乳头状肾细胞癌; AJCC: 美国癌症联合委员会

3 讨论

PRCC属于低度恶性肿瘤,进展缓慢。一项国内既往多中心研究统计显示,PRCC发病率在所有肾癌中列第二位,约占肾细胞癌的5.8%^[3],平均发病年龄为52~66岁,男性多于女性,性别比约为2:1^[4]。但因其发病率、病死率相对较低^[2-3],目前其临床病理特征以及预后相关因素仍有待进一步研究。本研究总结了第二军医大学长海医院2005年1月至2015年5月收治的PRCC病例资料,发现PRCC占同期收治恶性肾上皮肿瘤的4.8%(113/2355),平均发病年龄(54.5±15.3)岁,男女发病比例约为4.4:1.0。

既往国内外报道认为PRCC预后优于肾透明细胞癌,可能与其低分期、低度恶性潜能有关^[5-7]。董樑等^[4]分析了上海交通大学附属仁济医院单中心144例PRCC患者的随访资料,结果显示3年、5年生存率分别为95.6%和92.7%。Steffens等^[6-7]分析了多中心的565例PRCC及43763例肾透明细胞癌的随访资料,结果显示两者的5年生存率分别为85.1%和76.9%。Sukov等^[8]分析了单中心395例PRCC患者

的随访资料,结果显示5年和10年生存率分别为91.8%和87.7%。Herrmann等^[9]分析了多中心675例PRCC患者的随访资料,5年和10年生存率分别为82.8%和80.9%。本研究结果显示PRCC患者1、3、5年生存率分别为100%、98.5%、81.3%,略低于国内外相关研究结果,可能与本组病例病情较重、肿瘤分期较晚有关。例如,董樑等^[4]分析的144例PRCC患者中有91.7%属于无明显症状、体检发现,而本组中无症状患者仅占51.3%。当然,也可能与本组病例数较少有一定关系。

从病理学分型来看,有研究认为II型PRCC预后差于I型^[10],可能与II型的核分级高,易发生血管侵犯、淋巴转移和远处转移有关。本研究结果显示I型和II型PRCC的生存曲线对比差异具有统计学意义($P=0.035$),与文献报道结论一致。I型和II型PRCC的临床病理特征中,有无初始症状($P=0.006$)、T分期($P=0.039$)、N分期($P=0.019$)、M分期($P=0.019$)、AJCC分期($P=0.000$)等差异均有统计学意义。此外,本研究提示,51.3%的I型PRCC患者接受保留肾单位手术,只有18.2%的II型PRCC患者接受

保留肾单位手术,两者差异有统计学意义($P=0.001$),其原因可能与Ⅱ型 PRCC 更易伴发癌栓($P=0.072$)、T 分期更高($P=0.039$),尤其与Ⅱ型 PRCC 的 AJCC 分期更高($P<0.001$)、更倾向于发生区域淋巴结转移和远处转移($P=0.019, P=0.019$)密切相关。

本研究 Kaplan-Meier 单因素预后分析显示,病理分型Ⅱ型、有初始症状均提示预后不佳,这与董樑等^[4]认为是否有初始症状与患者的生存时间无关的观点并不一致,可能因为本组患者病情较重,伴发初始症状的患者比例较高有关。我们并非是第 1 个提出初始症状与 PRCC 患者生存时间有关的团队,Sukov 等^[8]曾报道,是否伴发初始症状是 PRCC 患者生存时间的独立影响因素。值得注意的是,尽管 PRCC 总体预后明显优于肾透明细胞癌,但 PRCC 一旦出现癌栓,其生存预后差于肾透明细胞癌^[6]。同时,Steffens 等^[7]的报道还指出,乳头状分型在局限型肾癌(pT1~2、N/M0)是积极的预后因素,但在已发生转移的肾癌往往是不利的预后因素^[7]。

肿瘤病理分期已被诸多研究证明为有价值的预后因素,目前临床应用最广泛的是 AJCC 推荐的 TNM 分期。国内外学者报道,TNM 分期和 AJCC 分期均与 PRCC 的预后相关^[4,6,8-9,11],虽然本研究并未得出 TNM 分期和 AJCC 分期与预后直接相关的结论,但预后相对更差的Ⅱ型 PRCC 患者中高 T 分期和高 AJCC 分期的患者所占比例更大。

综上所述,PRCC 是一种低度恶性的肾细胞癌,分期较早,预后较好。Ⅱ型 PRCC 预后差于Ⅰ型,有初始症状提示预后不良。本研究样本量相对于国外研究报道仍较小,病理分型资料也有待进一步完善。

[参考文献]

[1] MANCILLA-JIMENEZ R, STANLEY R J, BLATH R A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases [J]. *Cancer*, 1976, 38: 2469-2480.

[2] COURTHOD G, TUCCI M, DI MAIO M, SCAGLIOTTI G V. Papillary renal cell carcinoma: a review of the current therapeutic landscape [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96: 100-112.

[3] 李 鸣,何志嵩,高江平,孙颖浩,李长岭,黄翼然,等. 多中心肾癌临床特征分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31: 77-80.

[4] 董 樑,黄吉炜,奚倩雯,张 进,陈勇辉,孔 文,等. 乳头状肾细胞癌的临床病理特征和预后分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36: 183-187.

[5] 邹 雲,王 一,梁 博,孙 光. 乳头状肾细胞癌的临床病理分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 34: 819-822.

[6] STEFFENS S, JANSSEN M, ROOS F C, BECKER F, SCHUMACHER S, SEIDEL C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 2347-2352.

[7] STEFFENS S, ROOS F C, JANSSEN M, BECKER F, STEINESTEL J, ABBAS M, et al. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465: 439-444.

[8] SUKOV W R, LOHSE C M, LEIBOVICH B C, THOMPSON R H, CHEVILLE J C. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2012, 187: 54-59.

[9] HERRMANN E, TROJAN L, BECKER F, WÜLFING C, SCHRADER A J, BARTH P, et al. Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review [J]. *J Urol*, 2010, 183: 460-466.

[10] DELAHUNT B, EBLE J N. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors [J]. *Mod Pathol*, 1997, 10: 537-544.

[11] ZUCCHI A, NOVARA G, COSTANTINI E, ANTONELLI A, CARINI M, CARMIGNANI G, et al. Prognostic factors in a large multi-institutional series of papillary renal cell carcinoma [J]. *BJU Int*, 2012, 109: 1140-1146.

[本文编辑] 孙 岩