

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01429

# 伴 Stauffer 综合征肾癌的临床回顾分析(附 37 例报告)

## A clinical retrospective study on Stauffer's syndrome: a report of 37 cases

张磊,侯建国\*

第二军医大学长海医院泌尿外科,上海 200433

**[摘要]** **目的:**总结 Stauffer 综合征的临床特点,并讨论其临床意义。**方法:**回顾分析 1999 年 1 月至 2007 年 9 月本院收治的 37 例伴 Stauffer 综合征的肾癌患者的临床资料,并应用统计学方法分析其预后的影响因素。**结果:**37 例伴 Stauffer 综合征肾癌患者的 1、3、5 年生存率分别为 78.4%(29/37)、65.4%(17/26)和 43.8%(7/16)。术后肝功能恢复者 1 年和 3 年生存率分别为 89.3%(25/28)和 78.9%(15/19),均显著高于术后肝功能无改善者(4/9 和 2/7,  $P < 0.05$ ),而 5 年生存率在两者间差异无统计学意义(6/12 和 1/4,  $P > 0.05$ )。单因素 Cox 回归分析结果提示,伴 Stauffer 综合征肾癌患者的预后与性别、肿瘤大小、美国癌症联合会(AJCC)分期、血清胆红素(BIL)及白蛋白(ALB)水平相关( $P < 0.05$ )。**结论:**伴 Stauffer 综合征肾癌患者的预后较差。术后肝功能恢复的情况可作为判断此类患者短期预后的指标之一,但不能反映长期生存率。术后连续监测肝功能可能有助于尽早发现局部复发及远处转移的病灶。

**[关键词]** 肾肿瘤;肾细胞癌;副癌综合征;Stauffer 综合征;预后

**[中图分类号]** R 737.11 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1429-03

Stauffer 综合征是肾癌副癌综合征之一,指肾癌患者出现肝功能异常,而临床上没有肝脏转移的证据。自 Stauffer<sup>[1]</sup>于 1961 年首次报道以来,国内外鲜见对其临床研究的报道。1965 年 Lemmon 等<sup>[2]</sup>的研究表明,术后肝功能检查结果恢复正常的患者,其 1 年生存率可达 88%;而术后肝功能无改善的患者,其 1 年生存率仅为 26%。1968 年 Walsh 等<sup>[3]</sup>的研究表明,经外科手术治疗后,约 66% 的患者肝功能检查结果恢复正常。此后缺乏相关的临床统计资料,国内未见关于其预后的统计分析报道。已有的文献资料未对导致肝功能异常的原因进行严格的筛查,近 30 余年缺乏大样本量的统计分析报道及长期随访的结果,且缺乏对伴 Stauffer 综合征肾癌预后影响因素的分析。本研究以大样本量的肾癌患者为基础,对导致肝功能异常的原因进行严格的筛查,术后对患者进行长期随访,采用 Cox 回归分析研究各因素与伴 Stauffer 综合征肾癌预后的相关性。

### 1 资料和方法

**1.1 临床资料** 1999 年 1 月至 2007 年 9 月本院泌尿外科收治的肾细胞癌患者共 647 例,符合 Stauffer 综合征的诊断者 37 例。男性 27 例,女性 10 例,年龄 34~81 岁,平均(62.3±11.8)岁;肿瘤位于左肾 20 例,右肾 16 例,双肾 1 例。37 例患者均行手术治疗,其中 8 例术前接受降酶保肝治疗。单侧肾癌患者 36 例,行肾癌根治性切除术 31 例,行姑息性肾切除术 3 例,行肾癌根治性切除+肾静脉/下腔静脉癌栓取出术 2 例。双肾癌患者 1 例,行左肾癌根治性切除+右肾保留肾单位手术。肿瘤直径 2~17 cm,平均(6.1±3.5)

cm。术后病理:依据 2004 年 WHO 推荐的肾细胞癌病理分类标准分类,透明细胞癌 33 例,乳头状肾细胞癌 3 例,嫌色细胞癌 1 例。根据 2002 年美国癌症联合会(AJCC)分期标准,Ⅰ期 21 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 7 例。

**1.2 诊断及排除标准** Stauffer<sup>[4]</sup>对非转移性肝功能异常的描述:无肝脏转移的患者出现碱性磷酸酶(AKP)升高、红细胞沉降率增快、 $\alpha_2$ -球蛋白( $\alpha_2$ -GLB)升高、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)升高、血小板增多、凝血酶原时间(PT)延长及肝脾肿大。Hanash 等<sup>[4]</sup>提出的 Stauffer 综合征的诊断标准:在影像学检查或肝脏探查提示肝脏转移的前提下,血清学检查指标中至少有 3 项异常的肝酶和肝脏合成产物指标,包含白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)及天冬氨酸转氨酶(AST)等指标。结合本院肝功能的检查项目,本组诊断为伴 Stauffer 综合征的肾癌患者至少包含 3 项下列指标异常:胆红素(BIL)、ALB、 $\alpha_2$ -GLB、ALT、AST、AKP、 $\gamma$ -GT 和 PT。

本院患者入院后常规检查乙型及丙型肝炎病毒抗体、腹部 B 超,为排除混杂因素,在符合影像学检查无肝脏转移证据和至少包含 3 项上述指标异常的基础上,排除以下可导致肝功能检查结果异常的情况:血清学检查提示乙型或丙型病毒性肝炎;腹部 B 超提示脂肪肝、肝硬化、胆囊炎及胆石症。

**1.3 随访** 术后患者均行门诊随访,随访内容包括:(1)询问病史;(2)体格检查;(3)血常规、肝功能及血生化检查,重点监测肝功能的变化情况;(4)行胸部 X 线及腹部 B 超检查,明确术后肿瘤是否复发或转移,必要时行胸部、腹部 CT 及全身骨骼 ECT 扫描。最终采用电话随访,询问存活情况及门诊检查结果,末次随访时间为 2008 年 12 月。

**[收稿日期]** 2009-03-05 **[接受日期]** 2009-09-28

**[作者简介]** 张磊,硕士. E-mail:young\_cheung2000@yahoo.com.cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81873409, E-mail:prof.houjianguo@gmail.com

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用百分率表示。对不同分期的肾癌患者 Stauffer 综合征的发生率、不同分组的肾癌患者的生存率进行  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确检验。对影响伴 Stauffer 综合征肾癌预后的因素进行单因素 Cox 回归分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾癌患者 Stauffer 综合征的发生率 647 例肾细胞癌患者中符合 Stauffer 综合征诊断的 37 例,其发生率为 5.7% (37/647)。局限性肾癌(I 期、II 期)患者中仅 4.6% (27/591) 伴发 Stauffer 综合征,中晚期肾癌(III 期、IV 期)患者则有 17.9% (10/56) 伴发 Stauffer 综合征,显示局限性肾癌患者 Stauffer 综合征的发生率明显低于中晚期肾癌患者 ( $P < 0.005$ )。

2.2 肝功能恢复情况 入院后辅助检查中,本组患者均至少存在 3 项上文提及的血清学检查指标异常,各异常指标及其分布分别为: BIL 8 例 (21.6%)、ALB 13 例 (35.1%)、GLB 23 例 (62.2%)、ALT 16 例 (43.2%)、AST 9 例 (24.3%)、AKP 29 例 (78.4%)、 $\gamma$ -GT 32 例 (86.5%) 和 PT 1 例 (2.7%)。术后肝功能检查结果恢复者 28 例 (75.7%),无改善者 9 例。术后肝功能检查结果恢复的患者中,4 例分别于术后 9、12、21 和 36 个月的随访中再次出现肝功能检查结果异常,经检查发现肿瘤局部复发 2 例,腰椎转移、肺转移各 1 例。

2.3 随访情况 本组 37 例伴 Stauffer 综合征患者均获得随访,随访 3~60 个月,平均 (30.4  $\pm$  20.18) 个月。1、3、5 年生存率分别为 78.4% (29/37)、65.4% (17/26) 和 43.8% (7/16)。最近国内郑伏甫等<sup>[5]</sup>对肾癌患者 1、3、5 年生存率的报道分别为: 95.3% (182/191)、87.7% (107/122) 和 74.7% (56/75)。两者比较,伴 Stauffer 综合征的肾癌患者的 1、3、5 年生存率均显著低于一般肾癌患者 ( $P < 0.05$ )。术后肝功能检查结果恢复正常的 28 例患者中,25 例 (89.3%) 存活 1 年以上;9 例肝功能无改善者,4 例存活 1 年以上。术后至随访截止日期达 3 年的患者 26 例,术后 19 例患者肝功能检查结果恢复,其中 15 例 (78.9%) 存活 1 年以上;7 例肝功能无改善者,2 例存活 1 年以上。术后肝功能检查结果恢复或好转的患者,其 1 年和 3 年的生存率均明显高于肝功能无改善的患者,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。术后至随访截止日期达 5 年的患者 16 例,术后 12 例患者肝功能检查结果恢复,其中 6 例存活 5 年以上;4 例肝功能无改善者,1 例存活 5 年以上,两者间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2.4 影响伴 Stauffer 综合征肾癌患者预后的单因素 Cox 回归分析 将本组 37 例伴 Stauffer 综合征肾癌患者的性别、手术时年龄、肿瘤大小、AJCC 分期、病理分型及 8 项异常的肝功能检查指标作为研究因素,进行单因素 Cox 回归分析。结果(表 1)提示,与伴 Stauffer 综合征肾癌患者的预后相关的因素有:患者性别、肿瘤大小、AJCC 分期、血清 BIL 及 ALB 水平 ( $P < 0.05$ );而患者手术时的年龄、病理分型及其他肝功能指标与预后无相关性 ( $P > 0.05$ )。

表 1 影响伴 Stauffer 综合征肾癌患者预后的单因素 Cox 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P 值	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
性别	-0.947	0.468	4.099	0.043	0.388	0.155	0.970
年龄	-0.004	0.015	0.073	0.787	0.996	0.967	1.025
肿瘤大小	0.152	0.062	5.992	0.014	1.164	1.031	1.314
AJCC 分期	0.428	0.160	7.183	0.007	1.534	1.122	2.098
病理分型	0.410	0.349	1.379	0.240	1.507	0.760	2.986
BIL	1.249	0.464	7.243	0.007	3.486	1.404	8.655
ALB	0.991	0.398	6.203	0.013	2.693	1.235	5.874
GLB	-0.420	0.372	1.276	0.259	0.657	0.317	1.362
ALT	-0.332	0.375	0.783	0.376	0.718	0.344	1.497
AST	-0.282	0.460	0.376	0.540	0.754	0.306	1.858
AKP	0.223	0.457	0.239	0.625	1.250	0.510	3.062
$\gamma$ -GT	0.611	0.610	1.003	0.317	1.842	0.557	6.093
PT	0.544	1.032	0.278	0.598	1.723	0.228	13.017

BIL:胆红素;ALB:白蛋白;GLB:球蛋白;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;AKP:碱性磷酸酶; $\gamma$ -GT: $\gamma$ -谷氨酰转肽酶;PT:凝血酶原时间

3 讨论

3.1 Stauffer 综合征的发生率 国外文献报道的 Stauffer 综合征发生率为 3%~20%<sup>[6-7]</sup>,国内文献报道的发生率为 15.7%~40%<sup>[8-9]</sup>。本研究中 Stauffer 综合征的发生率为 5.7% (37/647),低于国内文献的报道,分析其原因如下:(1)本研究严格排除上文提及的可能导致肝功能结果异常的疾病。临床上有多数可引起肝功能检查结果异常的病因,本研

究对此进行了严格的筛查。647 例肾癌患者中符合影像学检查无肝脏转移证据和至少包含 3 项上文提及的血清学检查指标异常的 49 例,其中乙型病毒性肝炎 2 例,丙型病毒性肝炎 1 例,B 超提示肝硬化、脂肪肝各 1 例,胆囊炎、胆石症 7 例。(2)早期肾癌的检出率逐年提高。本研究表明,局限性肾癌患者 Stauffer 综合征的发生率 (4.6%, 27/591) 显著低于中晚期肾癌患者 (17.9%, 10/56)。随着影像学的发展,B 超和 CT 广泛应用于临床,早期肾癌的检出率提高,本研究

Stauffer 综合征的发生率低可能与此有关。

3.2 Stauffer 综合征异常的血清学检查指标及其对预后的影响 早期国外学者对 Stauffer 综合征异常的血清学检查指标分布情况进行分析,得到的结论为:66%的患者出现 ALT、AST、AKP 升高和 PT 延长,54%的患者出现  $\gamma$ -GLB 升高,27%的患者出现 BIL 升高<sup>[4,7]</sup>。国内宋宁宏等<sup>[10]</sup>对 253 例肾癌患者进行回顾分析,36 例(14.2%)出现肝功能异常,在血清学检查结果上主要表现为 ALB 降低、 $\gamma$ -GT 升高和 AKP 升高。本组伴 Stauffer 综合征的肾癌患者血清学检查结果主要表现为  $\gamma$ -GT 升高(86.5%)、AKP 升高(78.4%)和 GLB 升高(62.2%),可见 AKP 及  $\gamma$ -GT 升高较为常见。Sandock 等<sup>[11]</sup>认为很大一部分转移性肾癌患者  $\gamma$ -GT 升高,而大多数局限性肾癌患者  $\gamma$ -GT 正常;本研究中的肝功能异常以  $\gamma$ -GT 升高最为常见,且不同病理分期 Stauffer 综合征发生率的比较结果表明:中晚期肾癌患者 Stauffer 综合征的发生率显著高于局限性肾癌患者,提示伴 Stauffer 综合征的肾癌患者多为中晚期,血清学检查多可发现  $\gamma$ -GT 升高。Chuang 等<sup>[12]</sup>认为 AKP 升高提示肾癌患者预后差。本研究中的肝功能异常另一主要表现形式为 AKP 升高,且发现伴 Stauffer 综合征肾癌患者的 1、3、5 年生存率均显著低于一般肾癌患者,提示大多数伴 Stauffer 综合征的肾癌患者血清 AKP 升高,预后较差。影响伴 Stauffer 综合征肾癌患者预后的单因素 Cox 回归分析提示:血清学检查指标中,BIL 及 ALB 水平与预后相关。

综上所述,大多数伴 Stauffer 综合征的肾癌患者均出现  $\gamma$ -GT、AKP 升高,提示肿瘤 AJCC 分期较晚,预后较差,如出现 BIL 增高和(或)ALB 降低,则预后更差。

3.3 伴 Stauffer 综合征的肾癌的治疗 Stauffer 发现肝功能异常的患者经外科手术治疗后,肝功能恢复正常,认为肝功能异常并非外科手术的禁忌证。本组伴 Stauffer 综合征的肾癌患者均行手术治疗,并取得较好的疗效,可见伴 Stauffer 综合征的肾癌的治疗原则与一般肾癌的治疗原则相同。对于肝功能损害较严重、肝酶水平较高的患者可于术前进行降酶保肝治疗,待肝功能检查结果恢复至可接受手术的水平后再行外科手术治疗。

3.4 Stauffer 综合征的临床意义 国内外有关 Stauffer 综合征的文献多为综述及个案报道,鲜有关于此综合征大规模的临床统计资料。本研究结果发现,伴 Stauffer 综合征的肾癌患者的 1、3、5 年生存率均显著低于一般肾癌患者,提示伴 Stauffer 综合征的肾癌患者预后不佳。国外学者认为,经外科手术治疗后,约 66%的患者肝功能检查结果恢复<sup>[2]</sup>。术后肝功能检查结果恢复正常的患者,其 1 年生存率可达 88%;而术后肝功能无改善的患者,其 1 年生存率仅为 26%<sup>[1]</sup>。本研究的结果发现,术后大部分患者肝功能检查结果恢复正常,其 1、3 年生存率显著高于术后肝功能无改善的患者( $P < 0.05$ ),而两者的 5 年生存率差异无统计学意义。可见,术后

肝功能恢复的情况可作为判断伴 Stauffer 综合征肾癌患者的短期预后的指标之一,而不能反映其长期生存率。

在术后肝功能检查结果恢复的患者中,4 例肝功能检查结果再次出现异常,并经进一步检查证实局部复发及远处转移。可见,术后连续监测伴 Stauffer 综合征的肾癌患者的肝功能对其预后的判断有重要的临床意义。要求患者术后定期复查肝功能,一旦检查结果发现异常,即进行全面检查,尽早发现局部复发及远处转移的病灶。

由于此综合征发生率较低,虽然本组患者手术日期至随访截止日期均满 1 年,但仍有部分患者未达到 3 年、5 年,有待继续随访获得更全面的资料,进一步分析和总结。

#### [参考文献]

- [1] Stauffer M H. Nephrogenic hepatosplenomegaly[J]. Gastroenterology, 1961, 40: 694.
- [2] Lemmon W T Jr, Holland P V, Holland J M. The hepatopathy of hypernephroma[J]. Am J Surg, 1965, 110: 487-491.
- [3] Walsh P N, Kissane J M. Non-metastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction[J]. Arch Intern Med, 1968, 122: 214-222.
- [4] Hanash K A. The nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma (hypernephroma): Stauffer's syndrome[J]. Prog Clin Biol Res, 1982, 100: 301-316.
- [5] 郑伏甫,戴宇平,罗道升,梁月有,邓春华,陈炜,等.肾细胞癌 271 例临床分析[J].中华外科杂志,2008,46:829-831.
- [6] Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy G P. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma[J]. Semin Urol, 1989, 7: 158-171.
- [7] Boxer R J, Waisman J, Lieber M M, Mampaso F M, Skinner D G. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma[J]. J Urol, 1978, 119: 468-471.
- [8] 顾方六.吴阶平泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社,2004:898-918.
- [9] 吴阶平,裘法祖.黄家驷外科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2000:1678-1681.
- [10] 宋宁宏,吴宏飞,华立新,张炜,殷长军,苏建堂,等.肾癌的肾外表现分析[J].临床泌尿外科杂志,2003,18:77-79.
- [11] Sandock D S, Seftel A D, Resnick M I. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma[J]. J Urol, 1997, 157: 798-799.
- [12] Chuang Y C, Lin A T, Chen K K, Chang Y H, Chen M T, Chang L S. Paraneoplastic elevation of serum phosphatase in renal carcinoma: incidence and implication on prognosis [J]. J Urol, 1997, 158: 1684-1687.

[本文编辑] 商素芳,邓晓群