

乳头状肾癌的临床病理特征及其预后因素

高明珠^{1*} 王进有¹ 张海梁¹ 王宏恺¹ 叶定伟¹

张世林¹ 戴波¹ 朱耀¹ 秦晓健¹ 王朝夫²

1. 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 乳头状肾细胞癌相对少见, 目前国内对此类肿瘤的研究较少。本研究总结乳头状肾细胞癌患者的临床病理特征, 并对可能影响此类患者生存的预后因素进行探索分析。方法: 回顾分析64例乳头状肾细胞癌患者的临床、病理及随访资料。研究终点为总生存期, 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, 进一步对有意义的因素行COX模型多因素回归分析。结果: 乳头状肾细胞癌占同期肾癌的6.04%, 中位年龄为55岁(22~78岁), 54.7%的患者为无症状性肾癌。I型肿瘤22例(34.4%), II型肿瘤42例(65.6%), 组织学亚型与肿瘤的TNM分期、Fuhrman分级和手术方式显著相关。中位随访时间为46.0个月(19~133个月), 共14例(21.9%)患者死亡, 其中I型1例(4.5%), II型13例(31.0%), $P=0.018$, 总生存率分别为85.7%和55.8%。单因素分析显示, 伴有临床症状、II型乳头状肾细胞癌、Fuhrman III~IV级、淋巴结受累、远处转移和肾周脂肪侵犯是此类患者预后的影响因素, 多因素分析显示, 仅远处转移是影响总生存期的独立因子, 差异有统计学意义($HR=14.78$, $P=0.004$)。结论: 与国外数据相比, 我国乳头状肾细胞癌占肾癌的比重低, II型肿瘤相对较常见。确诊时发生转移是影响此类患者总生存期的重要因素。

[关键词] 肾肿瘤; 乳头状肾细胞癌; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.04.010

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)04-0299-05

Clinicopathologic features and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma GAO Ming-zhu¹, WANG Jin-you¹, ZHANG Hai-liang¹, WANG Hong-kai¹, YE Ding-wei¹, ZHANG Shi-ling¹, DAI Bo¹, ZHU Yao¹, QIN Xiao-jian¹, WANG Chao-fu² (1. Departments of Urology, Fudan University Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Departments of Pathology, Fudan University Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Ding-wei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Papillary renal cell carcinomas (PRCC) is relatively infrequent, and there are few related researches in China. This study aimed to summarize the clinical and pathological features of PRCC, and evaluate prognostic factors for patients treated with surgery. **Methods:** A total of 64 patients who underwent surgery for PRCC were retrospectively assessed. PRCC tissue slides from each patient were reviewed for type (I or II), grade, TNM stage, coagulative tumor necrosis and microvascular invasion. We estimated overall survival using the Kaplan-Meier method. Multivariate analysis was done according to the Cox proportional hazards model of factors statistically significant on univariate analysis. **Results:** The incidence rate of ENE was 6.04% in RCC, the median age was 55 (range 22 to 78) years. The comparison of the 22 (53.4%) type I PRCCs and 42 (65.6%) type II PRCCs revealed that type II tumors were associated with a greater stage and grade more often. The median follow-up was 46 months (range 19 to 133). Of the 64 patients, 14 died, (4.5%) with type I and 13 (31.0%) with type II tumors ($P=0.018$). The overall survival rate was 85.7% in type I tumors and 55.8% in type II tumors, respectively. Univariate analysis

通信作者: 叶定伟 E-mail: dwyeli@163.com

*: 现在安徽医科大学第二附属医院肿瘤内科工作。

identified symptoms at presentation, tumor type, TNM stage and grade as prognostic factors. On multivariate analysis only metastatic RCC remained associated with decreased overall survival ($HR:14.78, P=0.004$). **Conclusion:** The percentage of PRCC is lower and type II PRCC is relatively common compared with foreign data. Metastasis at diagnosis is an independent predictive parameter of overall survival in Chinese patients with PRCC.

[Key words] Renal tumor; Papillary renal cell carcinoma; Prognosis

不同亚型的肾癌具有独特的形态学、遗传学和预后特征。乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)起源于肾小管上皮细胞, 占肾细胞癌的7%~15%, 仅次于透明细胞癌^[1-2]。由于相对少见, 目前国内对此类肿瘤的研究较少, 本研究结合我院PRCC患者资料, 拟总结PRCC的临床及病理学特征, 并对可能影响此类患者生存预后的相关因素进行探索分析。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2002年1月—2011年12月复旦大学附属肿瘤医院收治的肾细胞癌患者1 060例, 其中PRCC 64例。分析其临床特征包括年龄、性别、症状、肿瘤位置、是否出现静脉癌栓以及是否远处转移。

1.2 病理检查

手术标本均用4%的甲醛溶液固定并由2名固定的泌尿系统病理科医师检查。根据形态学改变将PRCC分为I型和II型(图1), I型特征为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型特征为肿瘤细胞核分级高, 细胞核呈假复层排列, 细胞质嗜酸性^[3-4]。根据1997年WHO推荐的Fuhrman四级分类, I、II级为高分化、III级为中分化、IV级为低分化或未分化的分级标准, TNM分期采用2002年AJCC分期。其他收集的病理特征包括是否出现肿瘤坏死、脉管癌栓以及肾周脂肪侵犯。

1.3 治疗方法及随访

所有患者术前均行常规腹部CT检查, 局限期患者选择根治性肾切除或保留肾单位手术, 转移性肾癌患者行原发灶肾切除术。仅术前影

像学提示局部淋巴结肿大的患者行淋巴结清扫。术后根据患者的分期选择相应的细胞因子治疗或靶向治疗。随访截止到2013年8月30日, 6例电话失访的患者通过走访其住址所在地公安局得以确认准确死亡日期。分析各临床患者特征与PRCC亚型的相关性, 其次探讨影响PRCC的预后因素, 研究终点为总生存期(overall survival, OS), 定义为术后至死亡的时间。

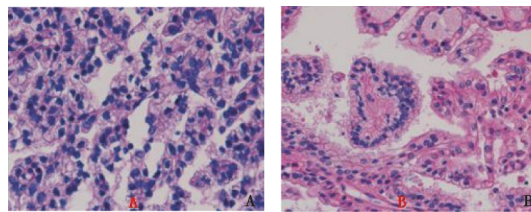


图1 乳头状肾癌组织学亚型

Fig. 1 PRCC histologic subtypes

A: Type I PRCC, papillae covered by basophilic cuboidal cells, with nests of xanthomatous cells (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$); B: Type II PRCC, papillae covered by eosinophilic cubocylindrical cells, with nuclear pseudostratification (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$).

1.4 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0和STATA 12.0进行统计, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验, 计量资料采用秩和检验。所有连续变量均以中位数为节点分为二分类变量。生存分析数据采用Kaplan-Meier法(K-M生存曲线)进行计算, 并用Log-rank法对生存率进行比较, 采用多因素COX回归模型对单因素分析中有意义的因素进行分析计算。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理学特征

PRCC占肾细胞癌患者的6.04%(64/1 060), 本组64例患者中位年龄55岁(22~78岁), 其中男性47例, 女性17例。根据组织学亚型

分类，嗜碱性 I 型肿瘤 22 例(34.4%)，平均年龄(53.7 ± 11.5)岁，肿瘤直径 3.5 cm，平均 1.0~12.5 cm；嗜酸性 II 型肿瘤 42 例(65.6%)，平均年龄(52.3 ± 14.4)岁，肿瘤直径 5.6 cm，平均 2.0~19.0 cm，差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析显示组织学亚型与肿瘤的 TNM 分期、Fuhrman 分级和手术方式显著相关。54.5% 的 I 型肿瘤患者手术方式为肾部分切除术，72.7% 的肿瘤为 pT1a 期，77.3% 的肿瘤 Fuhrman 分级为 I - II 级。76.2% 的 II 型肿瘤患者手术方式为肾癌根治术，pT1a 期患者仅占 35.7%，核分级 III、IV 级的分别为 54.8% 和 23.8%。

2.2 临床症状

本组患者无症状性肾癌 35 例(54.7%)，另 29 例患者中，19 例出现腰部酸痛，8 例出现肉眼血尿，7 例触及腹部肿块，3 例因消瘦就诊，另有 8 例因出现转移症状就诊，包括骨痛 5 例，咳嗽、痰血 2 例，触及颈部肿块 1 例。

2.3 影像学特征

CT 平扫呈软组织密度(25~55 HU)，增强后轻度强化，呈少血供改变。32 例行 MRI 检查，信号不均匀，以正常肾皮质为基准，25 例 T1WI 表现为低、等信号，7 例 T1WI、T2WI 均呈混杂高信号改变。33 例患者肿瘤位于左侧，57.8% 的肿瘤位于肾脏的上极或下极。术前 13 例(20.3%)患者 CT 提示肿大淋巴结，5 例(7.8%)患者影像学提示静脉瘤栓。

2.4 预后分析结果

本组患者中位随访时间为 46.0 个月(19~133 个月)。共 14 例(21.9%)患者死亡，平均生存时间 33.2 个月(4~134 个月)，其中 I 型 1 例(4.5%)，II 型 13 例($P=0.018$)，无远处转移的 II 型患者中 5 例死亡(14.7%)。I、II 型随访至研究截点，总生存率分别为 85.7% 和 55.8%，其中 1、3、5 年总生存率分别为 100%、100%、88.9%(95% CI: 43.3%~98.4%)和 92.9%(95% CI: 79.5%~97.6%)、76.9%(95% CI: 59.8%~87.4%)、55.8%(95% CI: 32.5%~73.8%，图 2)。单因素分析显示，伴有临床症状、II 型 PRCC、Fuhrman III-IV 级、淋巴结受累、远处转移和肾周脂肪侵犯对此类患者预后的影响差异有统计学意义(表 1)。多因素分析显示，远处转移是唯一对 OS 有影响的因素($HR=14.78$, $P=0.004$ ，图 3)。

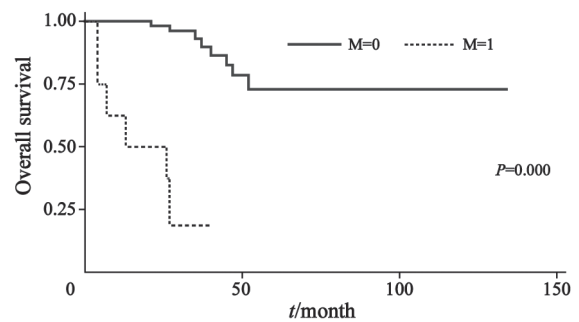


图 2 M 分期与 PRCC 患者总生存期的关系

Fig. 2 Overall survival by M stage for 64 patients with PRCC

表 1 影响乳头状肾癌患者预后的单因素和多因素 COX 回归分析

Tab. 1 Univariate and multivariate analysis of survival prognostic parameters

Prognostic Factor	Univariate analysis of OS			Multivariate analysis of OS		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age (> 55 vs ≤55 year)	0.714	0.236-2.156	0.550			
Gender (male vs female)	1.163	0.323-4.181	0.817			
Symptomatic (yes vs no)	7.172	1.603-32.100	0.010	1.649	0.245-11.083	0.607
Location(left vs right)	0.965	0.332-2.808	0.948			
Thrombus (yes vs no)	1.040	0.135-7.994	0.970			
Subtype (II vs I)	7.294	1.503-55.996	0.018	1.616	0.106-24.701	0.730
Fuhrman grade (III/IV vs I/II)	5.472	1.216-24.633	0.027	1.120	0.143-8.772	0.914
T stage (> T _{1a} vs T _{1a})	3.202	0.889- 11.534	0.075	2.172	0.434-10.861	0.345
N stage (N ₁ vs N ₀)	6.313	2.160-18.453	0.001	1.474	0.178-12.171	0.718
M stage (M ₁ vs M ₀)	40.564	7.865-209.220	0.000	14.780	2.371- 92.145	0.004
Necrosis(yes vs no)	2.536	0.880-7.304	0.085			
Vascular invasion(yes vs no)	3.508	0.973-12.647	0.055	9.411	0.941-94.098	0.056
PFI(yes vs no)	4.670	1.594-13.678	0.005	2.583	0.285-23.427	0.399

PFI: Perinephric fat invasion.

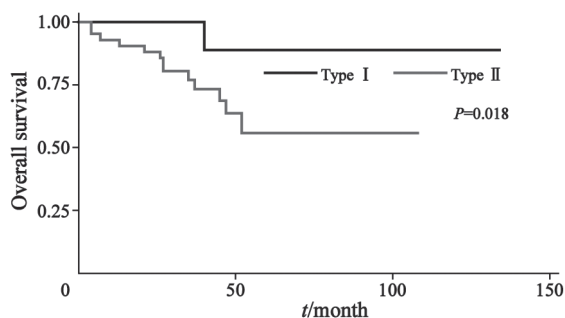


图3 组织学亚型与PRCC患者总生存期的关系

Fig. 3 Overall survival by subtype for 64 patients with PRCC

3 讨 论

PRCC在临床上并不多见, 因此容易被临床医师所忽视, 国内相关的研究较少。本研究回顾性分析了复旦大学附属肿瘤医院64例PRCC的临床病理特征, 并探讨影响此类肿瘤预后的因素, 发现国人PRCC的发生率较西方人群稍低。国外PRCC约占肾细胞癌的10%~20%, 本组资料PRCC的发生率为6.04%, 国内多数研究也显示, PRCC的比例不足10%, 最低为1.9%, 多数为6%~7%^[5-7]。国人PRCC的平均年龄、性别发病比例与国外多数文献报道相一致; 肿瘤发生部位、首发症状等与透明细胞癌类似。

影像学检查对于PRCC的诊断存在一定困难, 恶性肿瘤的特征不明显。Herts等^[8]报道, 约2/3的PRCC血管造影表现为少血管或无血管; 我们的观察也印证了这一现象。CT增强时表现为轻度强化或不明显, 与肾透明细胞癌的明显强化显著不同。PRCC的MRI表现不均一, 多数患者表现为T1WI低信号, T2WI以低信号为主, 混杂有高信号^[9]。Tsuda等^[10]认为肿瘤内富含含铁血黄素、新鲜出血及少细胞的特性, 是PRCC MRI显像T2WI低信号的原因, 这也是未囊变的PRCC常见的MRI特征。

PRCC作为肾细胞癌的一种亚型, 具有独特的形态学特征。大多数PRCC以乳头状结构为主, 目前仍应用50%以上的乳头状结构作为此肿瘤的诊断标准, 免疫组化检测细胞角蛋白7(CK7)、 α 甲酰辅酶A消旋酶(AMACR)等蛋

白常表达阳性^[11]。根据形态学的改变PRCC分为I型和II型, I型肿瘤细胞呈嗜碱性, 乳头结构被覆单层或少数几层立方状细胞, 乳头中心常见苍白细胞质和卵圆形细胞核的小细胞, 以及泡沫状巨噬细胞和沙粒体。II型肿瘤细胞嗜酸性, 乳头被覆多层细胞, 乳头中心常见丰富嗜红细胞质的大细胞以及沙粒体和巨噬细胞^[1,3,5]。本组患者I型和II型PRCC的比例为1:1.9, 国外研究普遍认为, I型肿瘤的发生率高于II型肿瘤, 前者为后者的1.1~3.2倍^[1-2,9-10]。然而, 程琦等^[5]回顾分析45例PRCC资料, 其中I型14例, II型31例。刘丽娜等^[7]研究纳入RPCC 33例, 其中I型仅10例。既往文献显示组织学亚型与肿瘤TNM分期和Fuhrman分级有关, II型PRCC细胞生物恶性度相对较高, 常对应高的T分期和差的核分级, 约60%的肿瘤Fuhrman分级为III~IV级。同时, 光镜下发现II型肿瘤伴有肉瘤样成分、出现脉管侵犯和泡沫细胞消失的概率高于I型肿瘤。本研究再次证实了组织学亚型与肿瘤的TNM分期、Fuhrman分级显著相关, 同时发现I型PRCC选择保留肾单位手术的可行性显著高于II型患者^[1,12]。

PRCC的预后优于普通的透明细胞癌, Patard等^[13]研究显示, 透明细胞癌、PRCC和嫌色细胞癌的5年生存率分别为73.2%、79.4%和87.9%。但也有研究得到相反的结果, 这可能与肿瘤的异质性有关。国外文献发现肿瘤TNM分期、核分级和组织学亚型等临床和病理学指标是PRCC预后的独立预测因素。Pignot等^[1]回顾性分析130例PRCC预后, 发现组织学亚型($P=0.034$)和TNM分期($P=0.001$)与PRCC术后无疾病生存期显著相关。Williamson等^[2]长期随访395例行手术治疗后PRCC患者生存情况, 发现术后1、5、10年肿瘤特异性存活率分别为97.7%、91.8%和87.7%, 多因素分析发现出现临床症状、TNM分期、核分级和组织学亚型与PRCC术后肿瘤特异性存活率显著相关。Sukov等^[14]回顾性分析435例PRCC资料, 发现脉管侵犯和广泛的细胞坏死与肿瘤特异性

病死率有关。由于国内PRCC的发生率较低,至今鲜见探讨影响此类患者预后因素的研究。本组患者中位随访时间为46个月,21.9%的患者死亡,其中I型1例,II型13例,无远处转移的II型患者中5例死亡,8例术前发生远处转移的患者均于术后3年内死亡。与既往研究相同,单因素分析显示出现临床症状、II型PRCC、核分级III~IV级、淋巴结受累、远处转移和肾周脂肪侵犯是影响此类患者OS的独立预测因素。然而,多因素分析显示,仅发生远处转移与PRCC的预后显著相关($HR=14.78$, $P=0.004$)。

总之,我们的研究结果表明,与国外数据相比,我国PRCC占肾癌的比率低,II型肿瘤较相对常见。确诊时发生转移是影响此类患者总体生存期的重要因素。

[参 考 文 献]

- [1] PIGNOT G, ELIE C, CONQUY S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification [J]. *Urology*, 2007, 69(2): 230-235.
- [2] WILLIAMSON S R, EBLE J N, CHENG L, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile [J]. *Mod Pathol*, 2012, 26(5): 697-708.
- [3] DELAHUNT B, EBLE J N, MCCREDIE M R, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 590-595.
- [4] HERRMANN E, TROJAN L, BECKER F, et al. Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review [J]. *J Urol*, 2010, 183(2): 460-466.
- [5] 程琦, 宋文刚. 乳头状肾细胞癌的病理及免疫组织化学研究 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(2): 414-415.
- [6] 董柏君, 张进, 陈勇辉, 等. 上海仁济医院肾癌数据库资料分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2008, 29(4): 222-225.
- [7] 刘丽娜, 陈光勇, 王鹏, 等. 33例乳头状肾细胞癌的临床病理及免疫组织化学研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(2): 102-105.
- [8] HERTS B R, COLL D M, NOVICK A C, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(2): 367-372.
- [9] ROSENKRANTZ A B, SEKHAR A, GENEVA E M, et al. Prognostic implications of the magnetic resonance imaging appearance in papillary renal cell carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2012, 23(2): 579-587.
- [10] TSUDA K, KINOUCI T, TANIKAWA G, et al. Imaging characteristics of papillary renal cell carcinoma by computed tomography scan and magnetic resonance imaging [J]. *Int J Urol*, 2005, 12(9): 795-800.
- [11] YU W, ZHANG W, JIANG Y, et al. Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: new diagnostic and prognostic information [J]. *Acta Histochemica*, 2013, 115(5): 452-459.
- [12] KLATTTE T, REMZI M, ZIGEUNER R E, et al. Development and external validation of a nomogram predicting disease specific survival after nephrectomy for papillary renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2010, 184(1): 53-58.
- [13] PATARD J J, LERAY E, RIOUX L N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2763-2771.
- [14] SUKOV W R, LOHSE C M, LEIBOVICH B C, et al. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2012, 187(1): 54-59.

(收稿日期: 2013-10-09 修回日期: 2014-02-11)